VOL. 109 IANUARIE - MARTIE 2005 ISSN: 0048-7848 Nr. 1

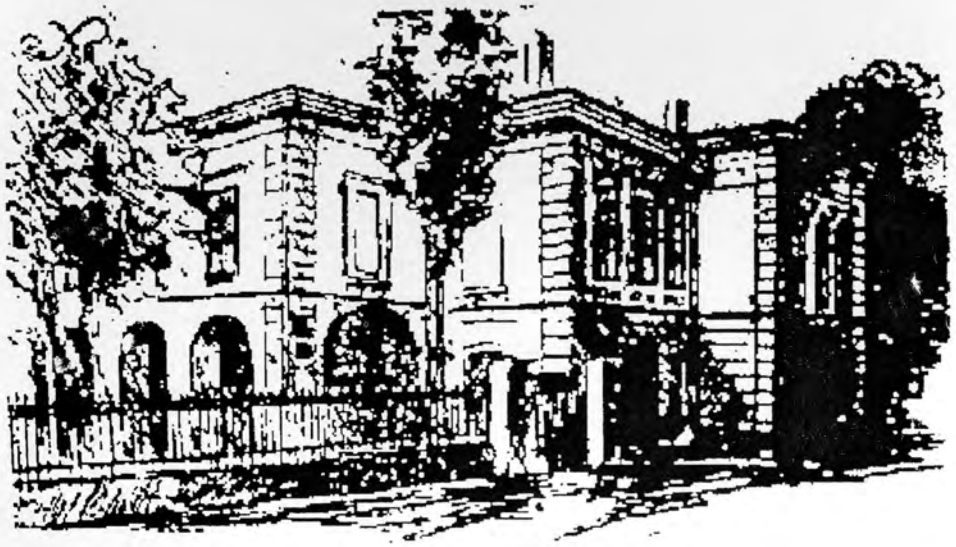
REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ

A SOCIETĂȚII DE MEDICI ȘI NATURALIȘTI DIN IAȘI

Revista este inclusă în INDEX MEDICUS și în MEDLINE

Dorim să stabilim schimburi cu alte publicaţii.
On désire établir l'échange avec d'autres publications.
We wish to establish exchange with other publications.
Wir wünschen mit anderen Herausgaben den Austausch einzurichten.
Desideriamo stabilire scambio con alte publicazioni.
Déseamos establecer intercambio con otras publicaciones.

Revista Medico-Chirurgicală a fost fondată în anul 1887, primul număr apărând în luna ianuarie.
Revista Medico-Chirurgicală was establish in 1887, the first issue come out in January.



Sediul Societăţii de Medici şi Naturalişti Iaşi

COMITETUL
SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI IAŞI

PREŞEDINTE
CAROL STANCIU

VICEPREŞEDINŢI
VASILE BURLUI, DAN PLETEA, VALERIU RUSU,
EUGEN TÂRCOVEANU, FLORIN TOPOLICEANU, EUSEBIE ZBRANCA

SECRETAR
ION POEATĂ

TREZORIER
AUREL IVAN

CENZORI
LIVIU DRUGUŞ, CONSTANTIN FĂTU, DAN MÂRŢU

PREŞEDINŢI DE ONOARE
IOAN HAULICĂ, GHEORGHE SCRIPCARU, ALLA VÂŢĂ

PREŞEDINŢII SECŢIILOR ŞI CERCURILOR

C. Aldescu
I. Apostol
V. Armaşu
V. Astărăstoae
Doina Azoicăi
Tania Bernstein
E. Bild
O. Brumaru
V. Burlui
Elena Butnaru
Rodica Chiriac
V. Chiriţă
D. Chiseliţă
Gh. Costăchescu
Carmen Elena Cotrutz
C. Cotrutz
D. Costin
V. Diaconescu
Şt. Dimitriu
C. Dinu
C. Dragomir
C. Fătu
Viorica Gavăt
V. Gorduza
Mariana Graur
M. Grigoraş
J. Hurjui
N. Ianovici
Gr. Mihalache
T. Mihăescu
Maria Sultana Mihailovici
D. Mârţu
O.C. Mungiu
M. Nechifor
G.I. Pandele
L. Pendefunda
Gh. Petrescu
Zenaida Petrescu
Monica Plăhteanu
Georgeta Siniţchi
C. Stanciu
Felicia Ştefanache
M. Zamfir
E. Zbranca

COLEGIUL DE REDACŢIE

Redactor şef
Valeriu RUSU

Redactori şefi adjuncţi
Doina AZOICĂI, Adrian COVIC, Gabriel UNGUREANU

Redactori
Secţiunea MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE
Mihaela MUNTEANU, Corina DIMA-COZMA, Simona MANEA, Alina CANTEMIR, Camelia COJOCARIU
Secţiunea CHIRURGIE
Emil ANTON, Florin GRECU, Radu DĂNILĂ, Radu MOLDOVANU
Secţiunea ŞTIINŢE FUNDAMENTALE
Cipriana ŞTEFĂNESCU, Carmen Lăcrămioara ZAMFIR
Secţiunea MEDICINĂ PREVENTIVĂ - LABORATOR
Lucian Laurenţiu INDREI, Carmen PÂNZARU, Florin PETRARIU
Secţiunea MEDICINĂ DENTARĂ
Irina-Draga CĂRUNTU, Gianina IOVAN
Secţiunea FARMACIE
Anca MIRON, Cristina Gabriela TUCHILUŞ
Secţiunea BIOINGINERIE
Alexandru Dan CIOCHINĂ

Revista Medico-Chirurgicală (The Medical-Surgical Journal) is available in microform from University Microfilms International and is curently included in the major abstracting and indexing services.

*

Address for all authors:
REVISTA MEDICO-CHIRURGICALA
Society of Physicians and Naturalists
16, Independenţei Blvd.
P.O. Box 25
700098 Iaşi, 1, ROMANIA

Review copy books should be send only to the address above.

For reprint information in the United States contact:
International Reprint Corporation
986 Admiral Callaghan Lane 268
P.O. Box 12004 Vallejo, CA 94500
U.S.A.

Vol. 109/2005, Nr. 1

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ
A „SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI" DIN IAŞI

REDACŢIA ŞI ADMINISTRAŢIA: IAŞI, BULEVARDUL INDEPENDENŢEI 16, 700098
Cont Banca Comercială Română filiala Iaşi RO53RNCB3200000013590001
Telefon 0232-216772 ; e-mail : rev_med_chir@yahoo.com

SUMAR

EDITORIAL

V. Rusu : De la reducţionism la complexitate 9

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE

ACTUALITĂŢI

P. Gusbeth Tatomir, A. Covic : Impactul major al rigidităţii arteriale (arteriosclerozei) asupra morbidităţii şi mortalităţii cardiovasculare 11
Silvia Mătăsaru, Doina Felea, Adriana Cosmescu, Liliana Barbacariu, Antoneta Petroaie, Otilia Momanu, Ana Maria Slănină : Copilul cu malformaţie congenitală de cord poate avea un stil de viaţă normal ? 16

ARTICOLE ORIGINALE

Georgeta Palel, Adorata Elena Coman, Rodica Petrovanu, Cynthia Petrovanu, G. Murariu : Sindromul metabolic. Particularităţi de diagnostic în prevenţia cardio-vasculară la obezi 21
Stela Goţia, Tania Rusu, Irina Badiu, Alina Murgu, Aurica Rugină, Ileana Ionuc : Efectele corticoterapiei inhalatorii asupra densităţii osoase la copiii cu astm bronşic 29
Tatiana Ţăranu, A. Covic, Irina Buhăescu, Tr. Ţăranu : Patologia dermatologică la pacienţii cu transplant renal 36
Luminiţa Jerca, Silvia Chiriac, Oltiţa Putină Jerca, Corina Dima-Cozma, Irina Constantinescu, Şt. Chiriac, Nastasia Gheorghiţă, G.I. Pandele : Influenţa antrenamentului fizic recuperator pe termen mediu asupra unor antioxidanţi neenzimatici de stres oxidativ în HTA moderată 40

CAZURI CLINICE

Doina Butcovan, Cătălina Arsenescu, Dana Pintilie, E. Dabija, Anca Dabija, G.I.M. Georgescu : Amiloidoza cardiacă. Prezentare de caz 46
Adriana Sireteanu, Cristina Rusu, Dana Anton, M. Covic : Discuţii pe marginea unui caz particular de sindrom Rett 50
Evelina Moraru, C. Dumitrache, Tania Rusu, Aurelia Damian, Cristina Rusu, Ioana Cernescu, Ana Olinic : Sindromul Turner. Abordare diagnostică şi terapeutică actuală 53
Mihaela Cătălina Luca, Olivia Dorneanu, Luminiţa Sabadîş, Carmen Dorobăţ, Rodica Fîntînaru, V. Luca : *Erysipelothrix rhusiopathiae* - o cauză rară de sindrom febril prelungit 62

CHIRURGIE

ACTUALITĂŢI

Anca Neagu, Simona Muscă, S. Slătineanu, M. Pricop : Tratamentul chirurgical conservator al cancerului mamar 66

R. Dănilă, Lidia Andriescu, Al. Grigorovici, Cr. Dragomir, B. Găluşcă, Carmen Vulpoi, Cristina Ungureanu, Voichiţa Mogoş : Cancerul tiroidian diferenţiat – stadializare şi sisteme de scor prognostic 71

ARTICOLE ORIGINALE

Cristina Dăscălescu, Cr. Bulat, R. Dănilă, Cr. Dragomir, M. Stoian : Diversificarea tratamentului chirurgical al stenozelor postcaustice ale tubului digestiv superior în relaţie cu complexitatea leziunilor. Experienţa Clinicii a III-a Chirurgie în ultimii 10 ani 77
V. Voiculescu, O. Creţu, D. Iliescu, Gabriela Nicodin, O. Burlacu, A. Nicodin : Bronhoscopia în traumatologia toracică 82

ŞTIINŢE FUNDAMENTALE

ACTUALITĂŢI

Mihaela Chicu, Magda Bădescu : Metode şi tehnici paraclinice de evaluare a intensităţii şi evoluţiei proceselor inflamatorii reumatismale cronice 90

ARTICOLE ORIGINALE

L. Ceafalan, C. Vidulescu, E. Radu, T. Regalia, I. Popescu, M. Pana, L. Serghei, B. Voiculescu, L.M. Popescu : Expresia de markeri ai celulelor stem pe celulele în cultură primară izolate din ficatul fetal şi ficatul tumoral uman 96
Elena Petrescu, Pia-Manuela Voicu, M. Poiţelea, B. Stoica, Raluca Stănescu, M. Rusu : Deleţia a două gene din genomul drojdiei fisipare *Schizosaccharomyces pombe*. Manipulare genetică şi studiu fenotipic 105
Elena Şapte, P. Bordei, Mihaela Pundiche, I. Bulbuc : Originea şi distribuţia intraparenchimatoasă a arterei retropielice 110
Maria Elisabeta Bădescu, Manuela Stancu, G.I. Pandele, Laurette Cozma, Gioconda Dobrescu, Cornelia Amălinei, Adriana Grigoraş : Evidenţierea leziunilor displazice din mucoasa veziculei biliare în colecistitele calculoase polipoide 116

MEDICINĂ PREVENTIVĂ - LABORATOR

ACTUALITĂŢI

Maria Liliana Iliescu, Georgeta Zanoschi : Îmbătrânirea populaţiei şi sănătatea publică. Conceptual de îmbătrânire activă 120

ARTICOLE ORIGINALE

I.S. Bocşan, Georgeta Gocan, Ligia Ursu, Maria Irina Brumboiu, Ioana Şoşa, Laura Simionca, Ancuţa Sava, Octavia Olaru, Ionela Păştină : Cât de protectoare în timp este vaccinarea împotriva hepatitei virale B ? Studiu de seroprevalenţă privind infecţia cu virusul hepatitic B 124
A. Chiriţă, Doina Azoicăi, Alina Manole, A. Ivan : Cercetări epidemiologice pentru evaluarea unor aspecte socio-economice ale asistenţei bolnavilor cu infecţii cauzate de streptococul betahemolitic grup A şi ale complicaţiilor acestora 131
Cătălina Suzana Stîngu, Tatiana Turcu, Şt. Dimitriu, Dana Dimitriu : Rolul unui scor prognostic în diagnosticul anginei streptococice 136

Mariana Luca, A. Ivan, Stela Goţia, Raluca-Elena Caşotă, Viorica Danciu : Evaluări epidemiologice şi de laborator privind implicarea etiologică în afecţiuni gastrointestinale a *Blastocystis hominis* 140
Anca Nistor, Adriana Gogoneaţă, A. Covic, C. Novac, Maria Covic, Cireşica Diaconescu, G. Ungureanu : Studiu epidemiologic descriptiv privind infecţiile nosocomiale în spitalul „Dr. C.I. Parhon" Iaşi 144
Viorica Lefter, Alina Manole, Maria-Liliana Iliescu : Cercetări epidemiologice şi clinice asupra cazurilor de artroză raportate în judeţul Brăila în perioada 1994-2003 149
Adriana Albu, L.L. Indrei, V. Gavăt, F.D. Petrariu, M. Albu : Particularităţile alimentaţiei elevilor din mediul rural în zona Moldovei 153

MEDICINĂ DENTARĂ

ARTICOLE ORIGINALE

D. Gogălniceanu, Daniela Trandafir, Violeta Trandafir, V.V. Costan : Importanţa tratamentului chirurgical radical în lipomatoza simetrică benignă 158

CAZURI CLINICE

Simona Mocan, Simona Stolnicu, Doiniţa Rădulescu, Cecilia Petrovan : Adenocarcinomul cu celule acinare cu localizare la nivelul buzei. Prezentare de caz 164
Ioana Rudnic, Sorina Solomon, Silvia Mârţu, Maria Ursache : Manifestări orale întâlnite în cursul infecţiei cu virus herpetic. Prezentare de caz 170

FARMACIE

ARTICOLE ORIGINALE

Cristina-Ştefania Fodorea, L. Vlase, Simona Suciu, M. Tămaş, S.E. Leucuţa : Preliminary HPLC study on somepolyphenols of *Geranium robertianum* L. (Geraniaceae) 174
Doina Miere, Lorena Filip, I. Baba, Mariana Botoc, Elena Curea : A Comparative Study Regarding the Morphological Alternation on the Gastric Level after the Administration of Piroxicam and Complexes with Bio-ions Cu (II), Co (II), Zn (II) to Rats 179
Antonia Poiată, Cristina Tuchiluş, Andreea Costea, D. Buiuc : Activitatea meropenemului asupra stafilococilor 183

BIOINGINERIE

ARTICOLE ORIGINALE

O. Ciobanu : Evaluarea tensiunilor remanente 187
O. Bredeţean, Fl. Tuluc, Al.D. Ciochină, Gh. Iacob, J. Meshki, S.K. Kunapuli : Caracteristici funcţionale ale receptorilor pentru nucleotide în neutrofilele umane .. 191
Ana Stratone, Carmen Stratone, Roxana Chiruţă, D. Zaharia, Lidia Căruntu, Mariana Diaconu, Oana Ştefancu, Fl. Topoliceanu : Efectul ionilor de calciu şi magneziu din produsul farmaceutic Berroca asupra excitabilităţii neuro-motorii 200

TEZE DE DOCTORAT

.... 206

Noutăţi : 20, 28, 35, 39, 65, 76, 89, 109, 119, 135, 148, 152, 157, 169, 173, 178, 182, 190, 199, 205

CONTENTS

EDITORIAL

V. Rusu : From Reductionism to Complexity 9

INTERNAL MEDICINE - PEDIATRICS

UPDATES

P. Gusbeth Tatomir, A. Covic : Major Impact of Arteriosclerosis on Cardiovascular Morbidity and Mortality 11
Silvia Mătăsaru, Doina Felea, Adriana Cosmescu, Liliana Barbacariu, Antoneta Petroaie, Otilia Momanu, Ana Maria Slănină : Can the Child with Congenital Heart Disease Have a Normal Life-style? 16

ORIGINAL PAPERS

Georgeta Palel, Adorata Elena Coman, Rodica Petrovanu, Cynthia Petrovanu, G. Murariu : Metabolic Syndrome. Some Particularities of Diagnosis for Cardiovascular Prevention 21
Stela Goția, Tania Rusu, Irina Badiu, Alina Murgu, Aurica Rugină, Ileana Ionuc : The Effects of Inhaled Corticoids on Bone Density of Asthmatic Children 29
Tatiana Țăranu, A. Covic, Irina Buhăescu, Tr. Țăranu : Drug-induced Dermatological Pathology in Renal Transplantation Patients 36
Luminița Jerca, Silvia Chiriac, Oltița Putină Jerca, Corina Dima-Cozma, Irina Constantinescu, Șt. Chiriac, Nastasia Gheorghiță, G.I. Pandele : The Influence of Medium Term Physical Training on Some Nonenzyme Antioxidants of Oxidative Stress, in Moderate Hypertension 40

CASE REPORTS

Doina Butcovan, Cătălina Arsenescu, Dana Pintilie, E. Dabija, Anca Dabija, G.I.M. Georgescu : Cardiac Amyloidosis. A Case report 46
Adriana Sireteanu, Cristina Rusu, Dana Anton, M. Covic : Considerations Regarding One Particular Case of Rett Syndrome 50
Evelina Moraru, C. Dumitrache, Tania Rusu, Aurelia Damian, Cristina Rusu, Ioana Cernescu, Ana Olinic : Turner's Syndrome. Diagnosis and Therapeutical Approach 53
Mihaela Cătălina Luca, Olivia Dorneanu, Luminița Sabadîș, Carmen Dorobăț, Rodica Fîntînaru, V. Luca : *Erysipelothrix rhusiopathiae* - Rare Ethiology of Persistent Febrile Syndrome 62

SURGERY

UPDATES

Anca Neagu, Simona Muscă, S. Slătineanu, M. Pricop : Breast Conservative Surgery..... 66

R. Dănilă, Lidia Andriescu, Al. Grigorovici, Cr. Dragomir, B. Găluşcă, Carmen Vulpoi, Cristina Ungureanu, Voichița Mogoș : Differentiated Thyroid Cancer - Staging and Prognostic System 71

ORIGINAL PAPERS

Cristina Dăscălescu, Cr. Bulat, R. Dănilă, Cr. Dragomir, M. Stoian : Taylored Surgical Treatment for Postcaustic Stenosis of Superior Digestive Tract 77
V. Voiculescu, O. Crețu, D. Iliescu, Gabriela Nicodin, O. Burlacu, A. Nicodin : Bronhoscopy in Thoracic Trauma 82

BASIC SCIENCES

UPDATES

Mihaela Chicu, Magda Bădescu : Paaclinical Methods and Technics of Chronic Rheumatismal Inflammatory Diseases Evaluation 90

ORIGINAL PAPERS

L. Ceafalan, C. Vidulescu, E. Radu, T. Regalia, I. Popescu, M. Pana, L. Serghei, B. Voiculescu, L.M. Popescu : Expression of Stem Cell Markers on Fetal and Tumoral Human Liver Cells in Primary Culture 96
Elena Petrescu, Pia-Manuela Voicu, M. Poițelea, B. Stoica, Raluca Stănescu, M. Rusu : Deletion of Two Genes from the Genome of Fission Yeast *Schizosaccharomyces pombe*. Genetic Manipulation and Phenotype Study 105
Elena Șapte, P. Bordei, Mihaela Pundiche, I. Bulbuc : The Origin and Distribution of Retropielic Artery 110
Maria Elisabeta Bădescu, Manuela Stancu, G.I. Pandele, Laurette Cozma, Gioconda Dobrescu, Cornelia Amălinei, Adriana Grigoraș : The Detection of Dysplastic Lesions of the Gallbladder Mucosa in Polypoid Cholelithiasis 116

PREVENTIVE MEDICINE - LABORATORY

UPDATES

Maria Liliana Iliescu, Georgeta Zanoschi : Population Aging and Public Health. The Active Aging Concept 120

ORIGINAL PAPERS

I.S. Bocșan, Georgeta Gocan, Ligia Ursu, Maria Irina Brumboiu, Ioana Șoșa, Laura Simionca, Ancuța Sava, Octavia Olaru, Ionela Păștină : Hoe Protective Is the Immunization Against Viral Hepatitis B Prospectivly? Seroprevalence Study on Viral Hepatitis B Infection 124
A. Chiriță, Doina Azoicăi, Alina Manole, A. Ivan : Epidemiological Research to Assess Some Socioeconomic Aspects of Health Care in Patients with Infections Caused by Group A Betahaemolytic Streptococcus and their Complications 131
Cătălina Suzana Stîngu, Tatiana Turcu, Șt. Dimitriu, Dana Dimitriu : The Impact of a Sore Throat Score on Clinical Management of Streptococcal Angina 136
Mariana Luca, A. Ivan, Stela Goția, Raluca-Elena Cașotă, Viorica Danciu : Epidemiological and Laboratory Assessments on Etiologic Implications of *Blastocystis hominis* in Gastrointestinal Diseases 140

Anca Nistor, Adriana Gogoneaţă, A. Covic, C. Novac, Maria Covic, Cireşica Diaconescu, G. Ungureanu: Descriptive Epidemiological Study about Nosocomial Infections in „Dr. C.I. Parhon" Hospital of Iaşi 144
Viorica Lefter, Alina Manole, Maria-Liliana Iliescu: Epidemiological and Clinical Research on Arthrosis and Other Rheumatismal Diseases Recorded in Brăila District between 1994-2003 149
Adriana Albu, L.L. Indrei, V. Gavăt, F.D. Petrariu, M. Albu: Aspects of Schoolchildren Food Intake in Moldova Rural Areas 153

DENTAL MEDICINE

ORIGINAL PAPERS

D. Gogălniceanu, Daniela Trandafir, Violeta Trandafir, V.V. Costan: The Value of Radical Surgical Treatment in Benign Symmetric Lipomatosis 158

CASE REPORTS

Simona Mocan, Simona Stolnicu, Doiniţa Rădulescu, Cecilia Petrovan: Acinic Cell Adenoxcarcinoma of the Lip 164
Ioana Rudnic, Sorina Solomon, Silvia Mârţu, Maria Ursache: Oral Manifestation during Herpes Virus Infection. Case Report 170

PHARMACY

ORIGINAL PAPERS

Cristina-Ştefania Fodorea, L. Vlase, Simona Suciu, M. Tămaş, S.E. Leucuţa: Preliminary HPLC study on somepolyphenols of *Geranium robertianum* L. (Geraniaceae) 174
Doina Miere, Lorena Filip, I. Baba, Mariana Botoc, Elena Curea: A Comparative Study Regarding the Morphological Alternation on the Gastric Level after the Administration of Piroxicam and Complexes with Bio-ions Cu (II), Co (II), Zn (II) to Rats 179
Antonia Poiată, Cristina Tuchiluş, Andreea Costea, D. Buiuc: Meropenem Activity Against Staphylococci 183

BIOENGINEERING

ORIGINAL PAPERS

O. Ciobanu: Residual Stress Evaluation 187
O. Bredeţean, Fl. Tuluc, Al.D. Ciochină, Gh. Iacob, J. Meshki, S.K. Kunapuli: Functional Characteristics of Nucleotide-receptors in Human Neutrophiles 191
Ana Stratone, Carmen Stratone, Roxana Chiruţă, D. Zaharia, Lidia Căruntu, Mariana Diaconu, Oana Ştefancu, Fl. Topoliceanu: Ionic Calcium and Magnesium from Pharmaceutical Product Berocca Effects on Neuromuscular Excitability 200

PH.D. THESIS 206

News: 20, 28, 35, 39, 65, 76, 89, 109, 119, 135, 148, 152, 157, 169, 173, 178, 182, 190, 199, 205

EDITORIAL

DE LA REDUCŢIONISM LA COMPLEXITATE

Cercetarea ştiinţifică analitică şi reducţionistă, care a generat progrese excepţionale în toate ştiinţele, dar îndeosebi în biologia moleculară şi în medicină, se apropie de limitele sale. Este un procces normal, deoarece aşa cum sublinia *Thomas Kuhn*, filosof al ştiinţei de mare prestigiu din SUA, ştiinţa nu se construieşte şi nu evoluează prin simpla acumulare de cunoştinţe, ci prin modificări ale modului de a concepe şi a trata problemele ştiinţifice. În opinia sa, în momentele de evoluţie radicală a ştiinţei are lo o schimbare de *paradigmă*, adică a modelului teoretic care orientează cercetarea şi reflecţia ştiinţifică. Şi este tot mai evident că în cercetarea ştiinţifică actuală se conturează o cale nouă, *studiul sistemelor complexe*, adică al *complexităţii*, considerat *ştiinţa secolului XXI*. Semnalele cele mai convingătoare şi credibile le-au transmis primele două reviste ştiinţifice din lume ca relevanţă, *Nature* şi *Science*. Astfel, în *Science*, vol. 284, nr. 5411, din 2 aprilie 1999, a fost publicat un editorial, intitulat semnificativ, *După reducţionism* (*Beyond Reductionism*) de *R. Callagher* şi *T. Appenzeller*. Din acest editorial se disting două idei. Prima se referă la dominaţia reducţionismului, care, pe lângă productivitate ştiinţifică, a avut şi consecinţe negative: *„a cunoaşte tot mai mult despre tot mai puţin"*, specializarea în sub-sub-subdiscipline care crează bariere în fluxul informaţiei ca şi tendinţa simplificării, exprimată, de exemplu, prin atribuirea unor proprietăţi exagerate şi exclusive unor gene (de ex. gena pentru inteligenţă, pentru afectivitate etc.)

Prin a doua idee se susţine suplimentarea reducţionismului dominant printr-o abordare integrativă a sistemelor complexe. În continuarea editorialului sunt publicate 8 articole (*viewpoints*) asupra complexităţii, printre care: *Simple Lessons from Complexity, N. Goldenfeld, L.P. Kadanoff, Complexity in Biological Signalling Systems, G. Weng, U.S. Bhalla* şi *Complexity and the Nervous System, C. Koch, G. Laurent*.

La rândul său, *Nature* a publicat, tot în 1999, în nr. 402 (Sup.), C47 articolul *From molecular to modular cell biology*, de *L. Atwell et al.*, în care se susţine tendinţa de transformare a biologiei moleculare într-o biologie modulară. Macromoleculele proteice sunt cuprinse în ansambluri de molecule constituind sisteme sau module, care reprezintă elementele esenţiale în cunoaşterea viului. O reţea biologică de orice natură (metabolică, neuronală, imunitară etc.) conţine o cantitate de informaţie mai mare decât cea necesară sintezei moleculelor implicate în reţeaua respectivă. Ceea ce înseamnă că informaţia conţinută într-o celulă este mult superioară informaţiei genetice.

Cât de necesară şi de productivă este această nouă direcţie în cercetarea ştiinţifică? În trecutul secol al XX-lea, denumit până la saturaţie al „revoluţiilor ştiinţifice", cercetarea ştiinţifică a continuat, este drept, cu metode şi tehnici extrem de puternice şi rafinate, pe calea deschisă în secolul al XVII-lea de reducţionismul cartezian. Ştiinţa a fost considerată ca având drept scop descoperirea ordinii în natură. Iar în natură există fenomene repetabile, ordonate şi reglate prin legi imuabile, lanţuri lineare de cauze şi efecte care pot fi descifrate. Aceste principii s-au dovedit productive, descoperiri importante, multe apreciate cu premii *Nobel*, servind la consacrarea biologiei moleculare şi la conturarea medicinii moleculare. Ceea ce a întărit convingerea că fenomenele biologice au doar o complexitate aparentă şi pot fi reduse la structuri sau procese moleculare mai simple. Prestigiul abordării analitice a crescut considerabil după ce *James Watson* şi *Francis Crick* au stabilit structura tridimensională a ADN. Mulţi cercetători credeau că s-a descoperit astfel, „secretul vieţii".

Aşa cum observă *J. Ricard*, în ediţia franceză a revistei *Scientific American* dedicată în întregime sistemelor complexe (*Pour la Science*, nr. 314. déc. 2003) *„După analiza clasică, geneza macroscopicului în biologie se explică prin recunoaşterea stereospecifică a proteinelor şi acizilor nucleici. Proteinele – produşi de expresia a genelor – se pot asocia în mod stereospecific, după o secvenţă temporală determinată, pentru a forma edificii din ce în ce mai elaborate"* (op. cit. p. 30). Ar rezulta astfel organisme vii, ale căror proprietăţi ar fi potenţial înscrise la nivel microscopic, în structura tridimensională a moleculelor care se asociază şi, finalmente, în structura genelor care codifică aceste proteine. În aceste condiţii, nu s-ar susţine ideea complexităţii biologice şi nici emergenţa unor proprietăţi noi care s-ar releva la nivel macroscopic, deoarece aceste proprietăţi ar fi deja implicit prezente în molecule. Acest raţionament nu rezistă, deoarece ar impune existenţa unor echilibre termodinamice succesive atunci când se produc recunoaşteri stereospecifice ale moleculelor. *Or, cu certitudine, organismele sunt sisteme situate în afara echilibrului termodinamic şi variaţiile unui sistem în raport cu starea sa de echilibru sunt susceptibile să angajeze comportamente neaşteptate. Prin urmare, în biologie şi medicină sistemele complexe sunt omniprezente.*

Un sistem complex reprezintă un ansamblu al unui număr mare de constituenţi în interacţiune. Comportamentul său global rezultă din totalitatea interacţiunilor componentelor celor mai elementare şi nu este previzibil prin metode analitice clasice. Un sistem complex are un comportament holistic, adică global, deoarece nu rezultă din combinarea comportamentului izolat al unor părţi componente, ci trebuie considerat în bloc, ca un tot. Multitudinea interacţiunilor din sânul sistemului îi permite acestuia, adesea, să se organizeze spontan. Această auto-organizare se poate manifesta în diverse moduri, dar ea determină apariţia unor proprietăţi globale ale sistemului care sunt imposibil de anticipat pornind de la datele simple ale interacţiunii componentelor. Ca urmare sistemul global prezintă proprietăţi emergente.

Sistemele complexe cele mai elaborate sunt adaptative, adică nu reacţionează pasiv la evenimentele externe, dar pot să se modifice pentru a deveni mai performante. Această modificare priveşte structura lor internă. De exemplu, creierul reorganizează în permanenţă conexiunile sale neuronale ca reacţie la modificările mediului, ceea ce îi permite, îndeosebi, să înveţe.

Pentru studiul sistemelor complexe metodele şi tehnicile diferă de cele din analiza clasică, unele dintre acestea fiind în curs de elaborare. O cale poate fi elaborarea unui sistem de ecuaţii diferenţiale non-lineare pentru descrierea comportamentului global, dar deocamdată această posibilitate este limitată. Una dintre metodele cele mai utilizate este modelarea la calculator, denumită şi *in silico*. Au fost iniţiate câteva proiecte internaţionale, toate cu nucleul de bază în SUA, printre care şi modelarea virtuală la calculator a unei celule (*e-cell*), proiect pentru care au fost alocaţi iniţial 100 de milioane de dolari. Începe o nouă eră, iar asupra consecinţelor studiului complexităţii în biologie şi medicină ne vom referi, poate, într-un viitor editorial.

Prof. dr. Valeriu Rusu
redactor şef

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 1

IMPACTUL MAJOR AL RIGIDITĂŢII ARTERIALE (ARTERIOSCLEROZEI) ASUPRA MORBIDITĂŢII ŞI MORTALITĂŢII CARDIOVASCULARE

P. Gusbeth-Tatomir, A. Covic
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica de Nefrologie, Spitalul Clinic "Dr. C.I. Parhon"

MAJOR IMPACT OF ARTERIOSCLEROSIS ON CARDIOVASCULAR MORBIDITY AND MORTALITY (Abstract) : Arterial stiffness (arteriosclerosis) is a diffuse process affecting the media of large arteries, strongly linked to the process of ageing, but influenced by several other major factors like hypertension and vascular calcifications. Arteriosclerosis has been recognized in recent years as a novel non-traditional cardiovascular risk factor both for renal and non-renal general population. Two of arterial stiffness parameters, pulse wave velocity and the augmentation index - determined by applanation tonometry, are strongly correlated with cardiovascular morbidity and mortality, as well as with the general mortality. Arterial stiffness, due to several factors related to the uremic millieu, is more pronounced in patients with end-stage renal disease compared with patients without renal dysfunction. The authors are briefly reviewing the most recent literature regarding the impact of arterial stiffness on cardiovascular outcome. Identifiying the factors associated with reduced arterial compliance may positively influence cardiovascular outcome in the general population, and particularly in renal patients, plagued by a high burden of cardiovascular disease. **Key words**: ARTERIAL STIFFNESS, CARDIOVASCULAR MORTALITY, HYPERTENSION, END-STAGE RENAL DISEASE

Studiile efectuate în ultimele decenii au arătat, fără dubiu, că factorii de risc ai aterosclerozei (ATS) sunt asociaţi cu evenimente cardiovasculare (CDV) majore şi determină o mortalitate cardiovasculară importantă. Arterioscleroza, un fenomen *difuz*, care afectează tunica medie a arterelor mari, spre deosebire de procesul *focal* de ATS, interesând primar intima arterială, a fost mult mai puţin studiată. Totuşi, în ultimii 5-6 ani au început să apară date care evidenţiază rolul important al arteriosclerozei (rigidităţii arteriale) în morbiditatea şi mortalitatea CDV atât la populaţia uremică, cât şi la pacienţii cu HTA esenţială, fără disfuncţie renală semnificativă.

Arterele mari prezintă două funcţii principale: de *conductanţă* (asigurând astfel aportul de sânge către ţesuturi) şi de *înmagazinare* a energiei dezvoltate în cursul sistolei. În diastolă, majoritatea energiei acumulate în peretele arterial este utilizată în vederea reculului elastic, asigurând astfel perfuzia continuă a ţesuturilor periferice. Abilitatea arterelor de a se adapta la volumul de sânge depinde de proprietăţile viscoelastice ale peretelui arterial, caracterizate prin *complianţă*, *distensibilitate* sau *rigiditate* arterială (1). Proprietăţile visco-elastice ale arterelor mari sunt determinate la rândul lor de creşterea conţinutului în colagen al peretelui vascular, de alterarea matricei extracelulare şi de acumulările de calciu în peretele vascular (2).

Pe măsură ce organismul îmbătrâneşte, arterele mari îşi pierd elasticitatea, datorită unor alterări structurale la nivelul mediei arteriale. Aceste procese de remodelare determină importante consecinţe fiziopatologice : rigiditatea arterială produce creşterea semnificativă a post-sarcinii cardiace, având drept consecinţă hipertrofia ventriculară stângă şi afectarea perfuziei coronariene (1). Remodelarea arterială, caracterizată prin dilatarea lumenului vascular şi hipertrofierea mediei, este mai exprimată la subiecţii cu insuficienţă renală cronică terminală în comparaţie cu pacienţii non-renali. Cauzele acestui fenomen trebuie căutate atât îm prevalenţa şi severitatea crescută a hipertensiunii arteriale la pacientul renal, cât şi în prezenţa altor elemente, precum calcificările vasculare şi a diverşilor factori specifici mediului uremic (3).

Tonometria de aplanare reprezintă o metodă de analiză modernă, relativ facilă, a parametrilor de rigiditate arterială - viteza undei de puls (VUP) în aortă şi indexul de augmentare (IAug). Cu cât VUP este mai mare, cu atât pereţii arterelor mari sunt mai rigizi. VUP poate fi determinată şi prin metode de ecografie de înaltă performanţă. IAug (fig. 1) este un parametru rezultat din analiza undei de puls arterial, cuantificînd undele de reflecţie din periferie, datorate arterelor rigide distale. Din nou, cu cât IAug - calculat prin diferenţa dintre primul şi al doilea vârf sistolic al undei de puls - este mai mare, cu atât complianţa arterelor este mai redusă. Atât măsurarea VUP, cât şi a IAug beneficiază de o reproductibilitate excelentă, variabilitatea intra- şi interobservator fiind foarte redusă. Pentru o analiză detaliată a metodelor de determinare a parametrilor rigidităţii arteriale, vezi review-ul nostru (Covic et al. *Am J Kidney Dis* 2005) (4).

Arterioscleroza şi morbi-mortalitatea cardiovasculară la populaţia non-renală

Seria investigaţiilor a fost deschisă de studiul lui Simons et al., (5) care au studiat *cross-sectional* o populaţie cu boală aterosclerotică sau cu factori de risc CDV prezenţi. Atât determinarea grosimii intima-medie, cât şi evaluarea ecografică a distensibilităţii carotidiene s-au dovedit metode diagnostice utile în discriminarea pacienţilor cu risc CDV crescut (putere discriminativă de 62-65% pentru distensibilitatea carotidiană). Boutouyrie et al. (6) au arătat că viteza undei de puls reprezintă un *predictor independent al evenimentelor coronariene majore*, independent de scorul Framingham ; pentru fiecare deviaţie standard a VUP (circa 3,5 m/s), riscul relativ creşte cu 42% pentru evenimente coronariene acute şi cu 41 % pentru orice eveniment cardiovascular.

Implicarea complianţei arteriale scăzute în mortalitatea CDV a fost demonstrată în studii *prospective*. Astfel, Blacher et al. (7) au arătat că, pentru o vârstă dată, viteza undei de puls (VUP) măsurată prin tonometrie de aplanare reprezintă cel mai bun predictor al mortalităţii cardiovasculare (în special la viteze ale undei de puls > 13 m/s). Pacienţii cu o VUP în quartilul superior prezintă un risc de 710% de a fi plasaţi în grupul cu risc CDV mare în comparaţie cu cei cu rigiditate arterială minimă. S-a înregistrat de asemenea o corelaţie semnificativă între VUP şi scorul Framingham. Totuşi, în analiza multivariată, efectul rigiditatii arteriale s-a dovedit a fi un predictor de mortalitate CDV independent de factorii de risc cuantificaţi de către scorul Framingham.

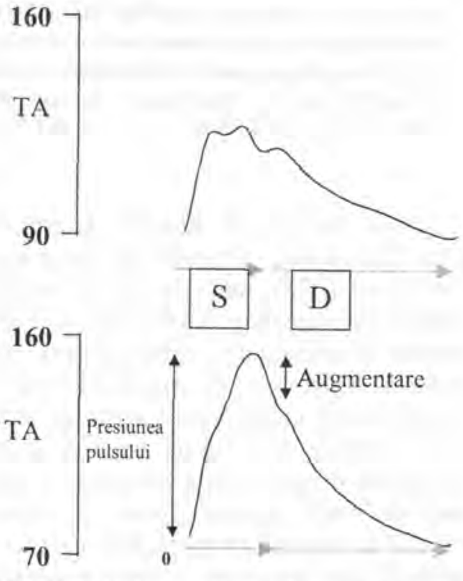


Fig. 1. Calcularea indicelui de augmentare din conturul undei de puls arterial. Imaginea de sus - undă de puls arterial în cazul unor artere elastice. Imaginea de jos - undă de puls în arterele rigide. Indicele de augmentare se calculează din raportul (augmentare/presiunea pulsului) x 100

În acelaşi sens, Laurent et al. (8) au arătat că o creştere cu 5 m/s a vitezei undei de puls se asociază cu un risc crescut cu 214% pentru deces de orice cauză şi cu 235% *pentru mortalitatea* CDV, diferenţa faţă de cei cu VUP mai redusă fiind inalt semnificativă statistic ; acest studiu a oferit o dovadă directă că rigiditatea arterială este un predictor puternic şi independent (de vârstă, antecedente de boală CDV sau de diabet zaharat) al morbi-mortalităţii CDV.

În fine, Meaume et al. (9) au investigat prospectiv contribuţia rigidităţii arteriale la mortalitatea cardiovasculară la o populaţie geriatrică (cohortă de 141 subiecţi geriatrici cu vârste cuprinse între 70 şi 100 de ani). Viteza undei de puls la nivelul aortei a fost *cel mai bun predictor independent al mortalităţii CDV* la aceşti pacienţi (p=0,016) ; fiecare creştere cu 1 m/s a VUP a augmentat riscul de deces de cauză CDV cu 20%. O viteză a undei de puls > 17,7 m/s a crescut riscul de deces de cauză cardiovasculară cu 460%. Surprinzător, când în analiză au fost incluse TA sistolică şi presiunea pulsului, acestea nu au prezentat un rol aditiv la mortalitatea CDV. Trebuie totuşi spus că la populaţia geriatrică studiată de către Meaume et al., "normotensiunea" unora dintre pacienţi putea semnifica atât o stare de sănătate bună, cât şi stări morbide severe (insuficienţă cardiacă congestivă etc.) la pacienţi iniţial hipertensivi. Ca urmare, la populaţia geriatrică, gradul rigidităţii arteriale este un predictor puternic şi independent al mortalităţii CDV, fiind probabil mult mai sugestiv pentru riscul CDV în comparaţie cu TA sistolică, dată fiind frecvenţa "pseudohipertensiunii" în condiţiile prezenţei unor artere mai lungi, sinuoase şi rigide la populaţia vârstnică (9).

O sinteză a principalelor studii privind morbi-mortalitatea cardiovasculară la pacienţii *fără disfuncţie renală semnificativă* este redată în tabelul I.

Arterioscleroza şi morbi-mortalitatea cardiovasculară la populaţia non-renală

Mortalitatea cardiovasculară la pacienţii cu disfuncţie renală cronică este net crescută în comparaţie cu populaţia non-renală, atingînd proporţii impresionante la subiecţii cu uremie cronică trataţi prin dializă. Această adevărată "epidemie cardiovasculară" nu poate fi explicată în totalitate prin acumularea factorilor de risc tradiţionali pentru ateroscleroză (3).

Studiile relativ recente au evidenţiat că rigiditatea arterială crescută reprezintă *per se* un predictor independent al mortalităţii cardiovaculare şi generale la pacienţii dializaţi. Astfel, Blacher et al. (10) au evaluat o cohortă de 241 de pacienţi cu insuficienţă renală cronică terminală, evidenţiind faptul că viteza undei de puls reprezintă un predictor semnificativ şi independent al mortalităţii cardiovasculare, dar şi generale. După ajustarea pentru toţi factorii de risc (vârsta, pre-existenţa bolilor cardio-vasculare, nivelul tensiunii arteriale, prezenţa anemiei, a hipertrofiei ventriculare stângi etc.) mortalitatea a fost crescută cu 440% (pentru riscul de deces de cauză generală) şi cu 500% la pacienţii cu VUP *foarte ridicată* (>12,27 m/s). Predictorii mortalităţii cardiovasculare sunt reprezentaţi de absenţa reducerii vitezei undei de puls la reducerea tensiunii arteriale, hipertrofia ventriculară stângă,

TABELUL I

Morbiditatea şi mortalitatea cardiovasculară datorată rigidităţii arteriale la populaţia non-renală

Autor	Revista	Populaţia studiată	Rezultate	Observaţii
Blacher Ref. 7	Hypertension 1999	710 pacienţi cu HTA esenţială	Riscul relativ 7,1 (710%) la grupul cu mortalitate cardiovasculară ridicată (>5% la 10 ani la pacienţii din quartilul superior al VUP)	VUP > 13 m/s, predictor puternic şi independent al mortalităţii CDV
Laurent Ref. 8	Hypertension 2001	1980 pacienţi cu HTA esenţială	Pentru fiecare creştere cu 5 m/s a VUP determină creşte-rea riscului de mortalitate generală cu 214% şi a celei cardiovasculare cu 235%	Asociere independentă de vârstă, diagnostic anterior de boala cardiovasculară sau de prezenţa diabetului zaharat
Meaume Ref. 9	Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001	141 vârstnici (vârsta medie 87,1 ani)	Risc crescut cu 19% pentru mortalitatea CDV	Medicaţia antihipertensivă şi valorile TA – fără rol aditiv la mortalitate
Boutouryie Ref. 6	Hypertension 2002	1045 pacienţi cu HTA esenţială	Risc crescut cu 42% pentru evenimente coronariene majore la fiecare creştere cu 3.5 m/s VUP (reprezentînd 1 deviaţie standard)	VUP – factor de risc independent după ajustare pentru factorii de risc clasici şi scorul Framingham
Cruickshank Ref. 14	Circulation 2002	397 pacienţi diabetici vs. voluntari sănătoşi	Creştere cu 8% a riscului CDV pentru fiecare creştere cu 1 m/s a VUP la pacienţii diabetici	Rezultate similare la pacienţii cu intoleranţă la glucoză
Laurent Ref. 15	Stroke 2003	1715 pacienţi cu HTA esenţială	Creşterea riscului de accident vascular cerebral fatal cu 72% pentru fiecare creştere a VUP cu 1 deviaţie standard (4 m/s)	Creşterea riscului cu 39% după ajustare pentru toţi factorii de risc clasici
Weber Ref. 16	Circulation 2004	465 pacienti consecutivi suspectaţi de boală coronariană aterosclerotică	IAug crescut – risc crescut cu 691% pentru boală coronariană confirmată angiografic	Efect evident la pacienţi < 60 ani

VUP = viteza undei de puls, IAug = indicele de augmentare, CDV - cardiovascular

vârsta înaintată şi pre-existenţa unei boli cardiovasculare. In schimb, supravieţuirea s-a corelat pozitiv cu utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei, sugerând un rol benefic al acestei medicaţii în ameliorarea elasticităţii peretelui arterial (11).

Rezultate similare au fost constatate de către Shoji et al. (12) la diabetici cu uremie cronică. În acest studiu a fost demonstrat că influenţa prognostică a rigidităţii arteriale este chiar mai mare decât cea a prezenţei diabetului zaharat în sine.

Mortalitatea cardiovasculară în diferite populaţii cu insuficienţă renală cronică terminală nu a fost încă studiată comparativ. Totuşi, studiul nostru recent (13) a evidenţiat parametri ai rigidităţii arteriale net defavorabili la pacienţii trataţi prin dializă peritoneală în comparaţie cu subiecţii trataţi prin hemodializă. Aceasta ar explica în parte morbi-mortalitatea mai importantă la pacienţii peritoneali în comparaţie cu cei hemodializaţi. In schimb, transplantul renal ameliorează net profilul elastic al arterelor mari, către valori apropiate de cele constatate la subiecţii cu hipertensiune arterială esenţială (13).

CONCLUZII

Viteza undei de puls şi indicele de augmentare reprezintă parametri complecşi ai rigidităţii arterelor mari, integrând atât geometria, cât şi proprietăţile lor elastice intrinseci. Conform unor studii ample de dată recentă, aceşti parametri ai elasticităţii arteriale se constituie în predictori puternici şi independenţi ai morbidităţii şi mortalităţii cardiovasculare la populaţia hipertensivă. Acelaşi efect – dar de o magnitudine sporită - a fost demonstrat la pacienţii cu uremie cronică. Identificarea factorilor determinaţi ai rigidităţii arteriale şi a posibilităţilor terapeutice de ameliorare a proprietăţilor viscoelastice ale arterelor mari ar putea contribui semnificativ la reducerea morbidităţii şi mortalităţii cardiovasculare atât la populaţia generală, cât şi, în mod particular, la cea renală.

BIBLIOGRAFIE

1. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, et al. Arterial structure and function in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002 ; 17 : 1713-1724.
2. Amann K, Tyralla K. Cardiovascular changes in chronic renal failure—pathogenesis and therapy. *Clin Nephrol* 2002 ; 58 (Suppl 1) : S62-72.
3. Covic A, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJ. The challenge of cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *J Nephrol* 2003 ; 16 : 476-486.
4. Covic A, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJA. Arterial stiffness in renal patients : An update. *Am J Kidney Dis* 2005 ; 45 : *in press*.
5. Simons PC, Algra A, Bots ML, et al. Common carotid intima-media thickness and arterial stiffness : indicators of cardiovascular risk in high-risk patients. The SMART Study (Second Manifestations of ARTerial disease). *Circulation* 1999 ; 100 : 951-957.
6. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, et al : Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients : a longitudinal study. *Hypertension* 2002 ; 39 : 10-15.
7. Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, et al. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999 ; 33 : 1111-1117.
8. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001 ; 37 : 1236-1241.
9. Meaume S, Benetos A, Henry OF, et al : Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001 ; 21 : 2046-2050.
10. Blacher J, Pannier B, Guerin AP, et al : Carotid arterial stiffness as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 1998 ; 32 : 570-574.
11. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, et al. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 2001 ; 103 : 987-992.
12. Shoji T, Emoto M, Shinohara K, et al. Diabetes mellitus, aortic stiffness, and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2001 ; 12 : 2117-2124.
13. Covic A, Goldsmith DJ, Florea L, Gusbeth-Tatomir P, Covic M. The influence of dialytic modality on arterial stiffness, pulse wave reflections, and vasomotor function. *Perit Dial Int* 2004 ; 24 : 365-372.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 1

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE

ACTUALITĂŢI

COPILUL CU MALFORMAŢIE CONGENITALĂ DE CORD POATE AVEA UN STIL DE VIAŢĂ NORMAL ?

Silvia Mătăsaru, Doina Felea, Adriana Cosmescu, Liliana Barbacariu, Antoneta Petroaie, Otilia Momanu, Ana Maria Slănină
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicina
Disciplina Medicină de Familie - Copii

CAN THE CHILD WITH CONGENITAL HEART DISEASE HAVE A NORMAL LIFE-STYLE ? (Abstract) : Is it possible for the child with Congenital Heart Disease to have an adequate life-style? The life-style of the child mainly depends on the life-style of his/her family. Consecutively, the parents themselves must adopt a healthy life-style to be a good example for their children ; on the other side, certain restrictions (hyponatremic regimen, the limitation of the physical activity) must be shared among entire family, the education of the parents being essential. To accomplish this, there must be an interdisciplinary team, including the GP, the cardiologist, the psychotherapist and the physiotherapist. This article discusses the factors influencing the life-style, their dependence on the family social status, on the diagnosis, on the child's age. The psychotherapeutic approach becomes very important at puberty. There is also essential the transition to the adult life, so these children will benefit of maximum of choices in life. **Key words** : CONGENITAL HEART DISEASE, LIFE-STYLE

Progresele realizate în diagnosticul, îngrijirea şi posibilităţile reparaţiei chirurgicale a malformaţiilor congenitale cardiace au îmbunătăţit longevitatea şi calitatea vieţii acestor copii, mulţi dintre ei putând avea o viaţă normală. Dacă malformaţia permite, copilul cu malformaţie congenitală de cord (*mcc*) trebuie să aibă o viaţă cât mai aproape de aceea a unui copil normal, în mijlocul copiilor normali, pentru a nu i se induce ideea şi convingerea că este un handicapat (idee, care, implementată în copilărie, nu va mai putea fi îndepărtată niciodată). Nu este departe perioada când, aproape automat, aceşti copii, deşi aveau familie, erau internaţi în leagănele de copii, condiţie în care, pe lângă handicapul malformativ, se adăuga şi cel al retardului psihomotor, determinat în special de carenţele afective caracteristice acestui tip de colectivităţi.

Stilul de viaţă al copilului depinde, în mare parte, de cel al familiei : copilul imită, deci trebuie modificat / adaptat în primul rând stilul de viaţă al părinţilor, în funcţie de necesităţile impuse de boala copilului.

În cazul copilului cu malformaţie congenitală de cord, stilul de viaţă prezintă particularităţi diferite în funcţie de :

1. vârstă : sugar, preşcolar, şcolar, adolescent
2. diagnostic
3. asocierea altor malformaţii / handicapuri (ex : sindromul Down).

Stilul de viaţă depinde şi de momentul diagnosticării malformaţiei :

- diagnostic precoce, de la naştere sau în primele luni de viaţă : în acest caz *se construieşte un stil de viaţă încă de la început,* sub îndrumarea medicului specialist, a medicului de familie, a chirurgului, *acceptat, înţeles şi adoptat de întreaga familie*) ;
- diagnostic tardiv : în această situaţie *se încearcă schimbarea treptată a stilului de viaţă anterior al copilului*, care se vede pus în situaţia de a renunţa la anumite lucruri tentante pentru el şi de a accepta anumite restricţii.

Problemele ce pot apare sunt legate de :

a) Alimentaţie :

- compoziţie : alimentaţie echilibrată care să-i asigure creşterea şi dezvoltarea cât mai aproape de normal (proporţie de proteine, glucide, lipide, vitamine, oligoelemente adecvată vârstei) ; conţinut redus în sare, la orice vârstă (regim adoptat şi sănătos pentru întreaga familie).
- ritmicitate : - sugar : prânzuri mici şi repetate (necesită mult timp şi răbdare din partea mamei) ; copil mare : mese la ore regulate, cu doua gustări între ele, fără omiterea nici uneia ;

b) Efortul fizic : se ştie că activitatea fizică regulată este benefică pentru organism, încât trebuie *mare atenţie la cât de mult se reduce activitatea fizică la copilul*, şi mai ales, la adolescentul *cu malformaţie congenitală de cord* (1). În funcţie de vârstă şi diagnostic :

- copilul mic îşi reglează singur efortul
- copilul mare are în faţa sa multe tentaţii : - diverse activităţi fizice în care nu vrea să fie mai prejos de colegi/prieteni, dans (discotecă, petreceri etc.), sport (chiar de performanţă).

În vederea asigurării unui stil de viaţă optimal, Trost (2) recomandă :

- modelarea activităţii fizice prin *jocuri/ jucării active* ;
- echipamente sportive la domiciliu ;
- *plimbări în parc pentru* observarea competenţelor fizice ale copilului.

În acest mod, s-ar putea evita o activitate fizică excesiv de redusă în perioada de preşcolar, care favorizează apariţia obezităţii viitoare, cu co-morbidităţile ce decurg din aceasta şi care se vor adăuga la handicapul creat de malformaţia cardiacă.

Vizionarea TV prelungită > 3 ore zilnic (3) reprezintă o altă problemă importantă încă din perioada de preşcolar. Aceasta favorizează obezitatea mai ales când se asociază şi supraalimentarea copilului cu consum scăzut de fructe şi vegetale. Dată fiind dificultatea intervenţiilor de scădere în greutate la vârsta adultă, prevenţia supraponderalităţii şi obezităţii trebuie să devină o prioritate şi trebuie începută de la vârsta preşcolară (4) ; acest lucru este şi mai mult valabil la această categorie de copii cu *mcc*, la care oricum efortul fizic este restricţionat iar supraprotecţia familiei favorizează şi supraalimentarea şi sedentarismul. Adolescenţii cu malformaţii congenitale de cord riscă să dezvolte boli latente produse de restricţii ale activităţii fizice.

Copilului nu i se pot impune uşor restricţii, pentru că :

- nu înţelege importanţa lor
- tot ce este interzis reprezintă o mare tentaţie pentru el.

În acest context, educarea părinţilor are un rol esenţial.

c) Tratamentul medicamentos necesar : administrarea sa corectă depinde de *complianţa părinţilor* până la o vârstă destul de mare, 10-14 ani, deoarece copilul mic nu ştie iar copilul mai mare uită sau nu realizează importanţa acestuia, apoi de cea *a pacientului însuşi.*

d) Momentul optim al intervenţiei chirurgicale : acceptarea ei de către familie cu : riscuri, costuri, probleme de îngrijire.

e) Criza pubertară nu trebuie uitată nici neglijată, deoarece poate crea multor copii *probleme relaţionale cu familia* şi *probleme legate de boala însăşi* :

- înţelegerea cât mai exactă a bolii de care suferă,
- care sunt restricţiile impuse de boală (temporar sau definitiv),
- care sunt posibilităţile terapeutice actuale,

- ce speranţe de viitor există şi
- cum pot fi ameliorate acestea printr-un stil de viaţă adecvat, etc.

Copilul cu *mcc* este dependent de familie TOTAL - în prima copilărie şi PARŢIAL - mai târziu.

f) Abordarea psihologică a familiei depinde de evoluţia spontană a malformaţiei în cauză şi de posibilităţile terapeutice actuale, la care pacientul respectiv are acces :

- vindecare spontană (o bănuim dar nu putem da certitudine familiei, ci doar speranţa în această evoluţie posibilă) ;
- corectare chirurgicală (defecte septale, ventricular/ atrial, canal arterial permeabil), dar trebuie să ştie că revenirea la normal poate dura mai mulţi ani ;
- leziuni valvulare congenitale : reconstrucţie valvulară sau protezare (în acest caz apar probleme ridicate de proteze : tratament anticoagulant permanent, eventuala înlocuire a protezei la o vârstă mai mare) ;
- beneficiază numai de intervenţii paleative, (existând posibila necesitate şi speranţă a unui transplant) ;
- complicaţii : tromboze, hemoragii, desprinderi de petic, anemie hemolitică, endocardită.

Probleme

Acasă :

- *stressul familiei* generator de : *supraprotecţie* ; *nevrozarea părinţilor* sau adevărate şocuri în cazul diagnosticului tardiv şi, mai ales, când există consulturi anterioare negative ;
- *comportamente anormale ale copilului*

În colectivitate (creşă, grădiniţă, şcoală) :

- admitere dificilă în colectivitate de teama unui accident fatal
- probleme de integrare datorate micilor răutăţi ale copilului frustrat şi neînţelese de copiii normali, care nu realizează tragedia celui bolnav ; *copiii, în inocenţa lor, pot fi foarte cruzi* ;
- asigurarea asistenţei medicale adecvate în caz de nevoie.

Evaluarea psihologică trebuie efectuată pre şi postoperator, (5) atât copilului cât şi familiei sale de către un psiholog / psihoterapeut familiarizat cu acest tip de pacienţi şi cu problemele lor în continuă schimbare.

Problemele psihologice ale copilului diferă în funcţie de vârstă şi sex şi se accentuează la pubertate. Depresia la adolescent poate deveni mai periculoasă decât boala cardiacă. Insomnia şi oboseala pot fi considerate de pacient ca fiind secundare bolii cardiace.

g) Tranziţia de la adolescent la adultul tânăr : Tong (6) subliniază că un număr din ce în ce mai mare de copii cu *mcc* supravieţuiesc şi ajung adulţi ; aceştia reprezintă un grup special cu nevoi speciale. Învăţaţi cu medicul pediatru, alături de care au crescut şi care a devenit un al treilea părinte pentru ei, se văd brusc în situaţia de a se adresa unei alte/unor alte persoane străine, care nu-i cunosc şi pe care n-o cunosc. Adolescenţii şi adulţii tineri sunt văzuţi atât de pediatru cât şi în unităţile de adulţi, tocmai datorită dificultăţii de a se desprinde de serviciile de pediatrie (6). Acelaşi lucru l-am constatat şi noi, solicitările de asistenţă medicală din partea acestor adolescenţi prelungindu-se şi după vârsta de 18 ani. Considerăm necesară o foarte bună colaborare cu serviciile de adulţi pentru a se realiza o trecere către acestea în condiţii optime, evitând astfel sentimentul de părăsire al tânărului. La un moment dat ajung să fie singuri, trebuind să-şi asume întreţinerea lor şi eventual a unei familii. În momentul de faţă constatăm prezenţa a două categorii de tineri cu malformaţii cardiace :

- unii operaţi, recuperaţi, realizaţi profesional
- alţii neoperaţi, nerealizaţi profesional (care trăiesc, ei şi eventuala lor familie doar din ajutorul de handicapat). Ce stil de viaţă adecvat pot avea aceştia ?

Studiul lui Rijen EH (7) confirmă faptul că 78% din adulţii cu malformaţii congenitale cardiace sunt independenţi şi cu familie (căsătorie/coabitare), numai 27% din ei având un nivel educaţional şi ocupaţional mai scăzut, necesitând o educaţie specială ; majoritatea par capabili de o viaţă normală şi par motivaţi să-şi folosească cât mai bine abilităţile.

Propuneri de viitor :

- programe pe computer speciale pentru această categorie de copii cu poveşti despre copii cu *mcc*, înainte şi post operator, care i-ar ajuta :
  - să-şi înţeleagă boala şi s-o accepte ;
  - să vadă că nu sunt singurii în această situaţie ;
  - să se adapteze cu paşii necesari recuperării lor ;
  - să se convingă că recuperarea este posibilă ;
  - să accepte restricţiile impuse de boală.
- chestionare pentru evaluarea fiecărui copil în parte, valabile pentru copilul peste 5-7 ani, foarte atras de calculator. *Acestea ar putea folosi şi familiilor care s-ar putea acomoda mai uşor cu problemele medicale şi nemedicale ridicate de boala copilului lor.*
- organizarea unui program de recuperare şi reintegrare în viaţa normală, personalizat pentru fiecare copil, sub îndrumarea unei echipe din care să nu lipsească medicul de familie, psihologul şi fizioterapeutul, alături de cardiolog si chirurgul cardiovascular (8,9). Fizioterapeutul ar putea facilita acestor adolescenţi integrarea într-o activitate fizică moderată spre viguroasă pentru a evita în viitor comportamentul de adult sedentar. Kendall L (10), întrebându-se când, cum şi cu ce pot fi ajutaţi mai bine aceşti pacienţi, subliniază necesitatea unor servicii care să vină în întâmpinarea nevoilor psihosociale şi fizice ale acestora. Recentul raport Kennedy susţine această nevoie.
- să se creeze oportunităţi de comunicare între profesori, părinţi şi copii (Borra) (11) scopul dezvoltării unui stil de viaţă sănătos ;
- organizarea trecerii la viaţa de adult.

Procentul mare de recuperări justifică efortul concertat al echipei menţionate anterior pentru a le da o şansă şi acestor copii. Calitatea vieţii acestor copii depinde în principal de adoptarea şi menţinerea unui stil de viaţă adecvat situţiei lor speciale si de efectuarea la timp a tuturor paşilor necesari recuperării lor.

BIBLIOGRAFIE.

1. Lunt D, Briffa T, Briffa NK, Ramsay J. Physical activity levels of adolescents with congenital heart disease. *Austral J Physiother* 2003 ; 49 (1) : 43-50.
2. Trost SG, Sirard JR, Dowda M, Pfeiffer KA, Pate RR. Physical activity in overweight and nonoverweight preschool children. *Int J Obesity & Related Metab Dis* 2003 : 27 (7) : 834-839.
3. Proctor MH, Moore LL, Gao D et al. Television viewing and change in body fat from preschool to early adolescence : The Framingham Children's Study. International Journal of Obesity & Related Metabolic Disorders : *Int J Obesity & Related Metab Dis* 2003 ; 27 (7) : 827-833.
4. Stolley MR, Fitzgibbon ML, Dyer A, Van Horn L, Kaufer Christoffel K, Schiffer L. Hip-Hop to Health Jr., an obesity prevention program for minority preschool children : baseline characteristics of participants. *Prev Med* 2003 ; 36 (3) : 320-329.
5. Mătăsaru S, Felea D, Varvara R, Cosmescu A. Psycho- social aspects in recovering the child with congenital heart diseases. Al IV-lea Meeting Balcanic de Cardiologie şi Chirurgie Cardio-Vasculară Pediatrică Bucureşti, 1996, 29.
6. Tong E, Sparacino PS. Special management issues for adolescents and young adults with congenital heart disease. *Crit Care Nursing Clin N Am* 1994 ; 6 (1) : 199-214.

7. vanRijen EH, Utens EM, Roos-Hesselink JW et al. Psychosocial functioning of the adult with congenital heart disease : a 20-33 years follow-up. *Eur Heart J* 2003 ; 24 (7) : 673-683.
8. Mătăsaru S, Soroceanu E, Felea D, Cosmescu A, Barbacariu L, Petroaie A. Intervenţia psihoterapeutică preoperatorie la copilul cu malformaţie congenitală de cord. *Bul Psih Integrat* 2003 ; IX, 8 (3) : 141-143.
9. Mătăsaru S, Soroceanu E, Felea D, Cosmescu A, Barbacariu L, Petroaie A. Recuperarea psihică a copilului operat pentru malformaţie congenitală de cord. *Bul Psih Integrat* 2003 ; IX, 8 (3) : 144-146.
10. Kendall L, Sloper P, Lewin RJ, Parsons JM. The views of young people with congenital cardiac disease on designing the services for their treatment. *Cardiology in the Young* 2003 ; 13 (1) : 11-19.
11. Borra ST, Kelly L, Shirreffs MB, Neville K, Geiger CJ. Developing health messages : qualitative studies with children, parents, and teachers help identify communications opportunities for healthful lifestyles and the prevention of obesity. *J Am Diet Assoc* 2003 ; 103 (6) : 721-728.

NOUTĂŢI

RECOMANDĂRI PENTRU RAPORTĂRILE TUMORILOR OSOASE

De câteva decade există o preocupare permanentă în legătură cu raportul patologic al tumorilor, ca modalitate optimă de a obţine informaţii despre managementul pacientului. În Statele Unite mai multe societăţi s-au arătat interesate în realizarea de protocoale specifice diferitelor tipuri de cancer. În acest sens, ADASP (Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology) propune, pentru tumorile osoase, o listă standard in format PDF care poate fii uşor preluată din web-ul asociaţiei. Ghidul cuprinde 8 segmente de abordare a cazului, fiecare în parte fiind apoi detaliat în funcţie de particularitatea tumorii : date despre pacient şi afecţiunea tumorala (segmentul I), modalitatea de prelevare a tumorii (prin puncţie cu ac fin, biopsie, excizie sau amputaţie) în segmentele II, III, IV, şi V. Sunt precizate aspectele morfologice după efectul chimioterapiei (segmentul VI), iar în ultimul segment sunt enumerate tehnicile de investigare morfologică clasice si suplimentare cum ar fi microscopia electronică, imunohistochimia sau studii de genetică moleculară în centre specializate. Diagnosticul final este realizat după o fişă standard care trebuie să includă printre altele şi aspectele macroscopice si stadializarea pTNM a tumorii investigate. (Abdul-Karim FW, Bauer TW, Kilpatrick SE, Raymond KA, Siegal GP. Recommendations for the reporting of bone tumors. *Hum Pathol* 2004 ; 35 : 1173-1178).

Doina Mihăilă

IMPLICAŢIILE ERITROPOETINEI ÎN MELANOMUL MALIGN

Eritropoetina este cunoscută ca un stimulator al eritropoezei, dar există studii care demonstrează că rolul acesteia nu se limitează la stimularea celulelor hematopoetice. Într-un astfel de studiu s-a urmărit exprimarea eritropoetinei şi a receptorului pentru eritropoetină la nivelul melanocitelor şi a melanomului malign. În vitro studiul a relevat o creştere a expresiei eriropoetinei la nivelul celulelor din melanomul malign comparativ cu melanocitele sau nevi. Eritropoetina este secretată de celulele tumorale atât în condiţii de oxigenare normală, dar mai ales în condiţii de hipoxie sau tratamente medicamentoase. Şi receptorii pentru eritropoetină au fost funcţionali la nivelul celulelor melanomului malign, deoarece s-a constatat că eritropoetina administrată exogen creşte rezistenţa celulelor tumorale la hipoxie sau chimioterapie. Ca urmare, conform acestui studiu se poate afirma că eritropoetina poate joaca un rol important în transformarea malignă a melenocitelor şi este un factor care contribuie la creşterea rezistenţei celulelor tumorale la hipoxie sau alte condiţii de stres (Kumar SM, Acs G, Fang D, Herlyn M, Elder DE, Xu X. Functional Erythropoietin Autocrine Loop in Melanoma. *Am J Pathol* 2005 ; 166 : 823-830).

Adriana Grigoraş

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2005 – vol. 109, nr. 1

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE ARTICOLE ORIGINALE

SINDROMUL METABOLIC. PARTICULARITĂŢI DE DIAGNOSTIC ÎN PREVENŢIA CARDIO-VASCULARĂ LA OBEZI

Georgeta Palel[1], Adorata Elena Coman[1], Rodica Petrovanu[1], Cynthia Petrovanu[1], G. Murariu[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina Medicină de familie
2 Medic Medicină de familie

METABOLIC SYNDROME. SOME PARTICULARITIES OF DIAGNOSIS FOR CARDIOVASCULAR PREVENTION (Abstract) : **Aim of the study** : analise of obesity and metabolical complications (cardiovascular disease) in an obese population, Iasi county compared to the nonobese population of the same locality. **Material and method** : cross-sectional study on two groups : group 1 – the wittness group – 48 cases normal weight and group 2 – the study group – 50 obese patients. **Results and conclusions** : high values of abdominal perimeter (AP) associate with high glicaemia, high triglycerids and low HDL-col in obese patients ; higher evidence of X syndrome elements association in the obese population ; higher global risk for the obesity in modern life conditions ; teenagers obesity trigger are small birthweight and perinatal subnutrition in 30% of cases. **Key words** : OBESITY, METABOLIC SYNDROME, CARDIOVASCULAR RISK

Studiile epidemiologice realizate în ultimile decenii au arătat că există o varietate de factori care sunt asociaţi cu obezitate. Siedel, în 1995, sistematiza aceşti factori în patru categorii : *demografici*, *socio-culturali*, *biologici*, *comportamentali* (tab. I).

Impactul mediului cu balanţă energetică pozitivă declanşează genotipul specializat pe înmagazinare (*thrifty genotype*) ; consecinţa este apariţia *predispoziţiei la obezitate* ! (1) Acest lucru s-a realizat în zecisute de ani de civilizaţie. Rolul diverşilor factori genetici, culturali şi de mediu asupra obezităţii este relativ şi cumulat (fig. 1).

Abordarea epidemiologică a obezităţii cuprinde cel puţin două aspecte : incidenţa

TABELUL I

Factori asociaţi cu prevalenţa mare a obezităţii, în studii epidemiologice (Siedel, 1995)

Demografici	Înaintarea în vârstă (peste 55 – la bărbaţi, peste 70 – la femei) Sex feminin Originea etnică sau rasială
Socio-culturali	Educaţie generală scăzută Venit / status profesional scăzut Statutul de căsătorit
Biologici	Parentali
Comportamentali	Ingestia de calorii concentrate-grăsimi Oprirea fumatului / nefumătorii Consum exagerat de alcool Activitate fizică redusă

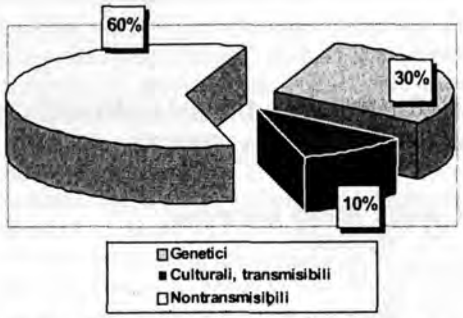


Fig. 1. Rolul relativ al factorilor etiologici ai obezităţii (Quebec Family Study, 2000)

şi prevalenţa acesteia în populaţia generală şi diagnosticul sindromului metabolic (2).

În contextul obezităţii, studiul factorilor de risc cardio-vasculari asociaţi dă perspectiva evoluţiei bolilor degenerative cardiovasculare (fig. 2). Abordarea obezului cu risc metabolic înseamnă, de fapt, cuantificarea sindromului metabolic, pe toate domeniile acestuia (fig. 3).

TABELUL II
Calcularea IMC după PA (IMC recalculat)

SCOR	TALIA	
	BĂRBAŢI	**FEMEI**
0 (scăzut)	< 94	< 80
+2 (moderat)	94 - 101	80 - 87
+4 (crescut)	≥ 102	≥ 88

OBIECTIVELE STUDIULUI

Au vizat decelarea diferenţelor de manifestare a sindromului metabolic, studiind două populaţii: obezi (IMC>30, lotul de studiu, lotul 2) şi neobezi (lotul martor, IMC<29,9).

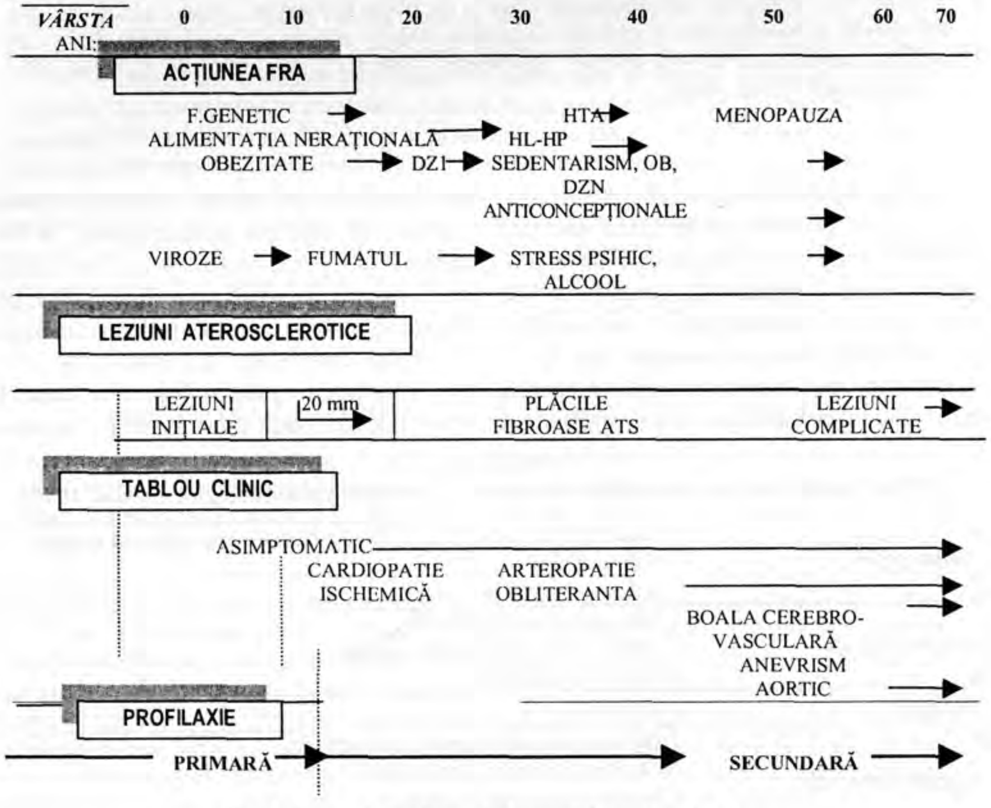

VÂRSTA ANI:
0
10
20
30
40
50
60
70
ACŢIUNEA FRA
F.GENETIC
ALIMENTAŢIA NERAŢIONALĂ
OBEZITATE
DZI
HTA
HL-HP
SEDENTARISM, OB, DZN
ANTICONCEPŢIONALE
MENOPAUZA
VIROZE
FUMATUL
STRESS PSIHIC, ALCOOL
LEZIUNI ATEROSCLEROTICE
LEZIUNI INIŢIALE
20 mm
PLĂCILE FIBROASE ATS
LEZIUNI COMPLICATE
TABLOU CLINIC
ASIMPTOMATIC
CARDIOPATIE ISCHEMICĂ
ARTEROPATIE OBLITERANTA
BOALA CEREBRO-VASCULARĂ
ANEVRISM AORTIC
PROFILAXIE
PRIMARĂ
SECUNDARĂ

Fig. 2. Evoluţia în timp a influenţei factorilor de risc

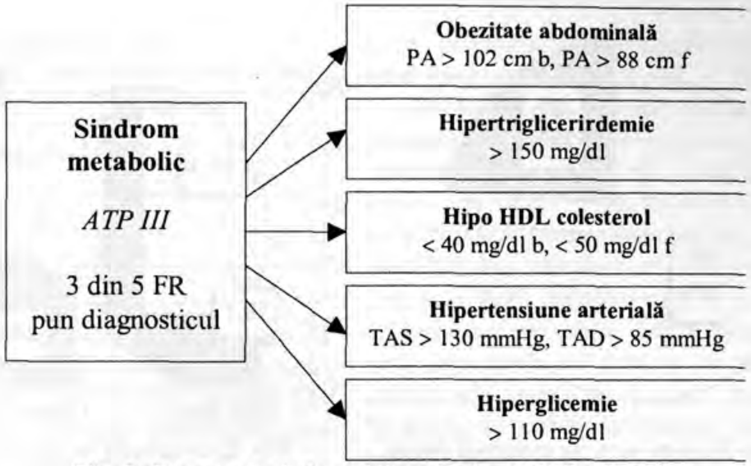

Sindrom metabolic
ATP III
3 din 5 FR pun diagnosticul
Obezitate abdominală
PA > 102 cm b, PA > 88 cm f
Hipertriglicerirdemie
> 150 mg/dl
Hipo HDL colesterol
< 40 mg/dl b, < 50 mg/dl f
Hipertensiune arterială
TAS > 130 mmHg, TAD > 85 mmHg
Hiperglicemie
> 110 mg/dl

Fig. 3. Elementele sindromului metabolic (NCEP-ATP III)

Fenomenul de „clustering" al factorilor de risc a fost cuantificat prin calcularea riscului global, folosind *criteriile NCEP, ATPIII* (3). Acest algoritm a fost dezvoltat de investigatori ai Framingham Heart Study şi este util pentru că ia în considerare nu numai fiecare factor de risc prezent ci, mai ales, severitatea fiecăruia şi realizează riscul cardiovascular individual absolut (4).

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul a cuprins pacienţi din populaţia municipiului Iaşi, în consultaţie de ambulator, medicină internă şi medicină de familie. Criteriile de selecţie au fost clinice: tip constituţional android, obezitate. Fişa de studiu cuprinde: greutate, talie, indice de masă corporală (IMC), indice abdomino-fesier (IAF), examen clinic, măsurarea tensiunii arteriale, date biochimice (glicemia à jeun, colesterol total, HDL colesterol, trigliceride).

Datele antropometrice înregistrate au cuprins talia, greutatea, circumferinţa abdominală. Toate informaţiile au fost introduse pe fişe speciale şi prelucrate ulterior.

Studiul celor două loturi a urmărit definirea elementelor sindromului metabolic, aşa cum a fost structurat de către NCEP – ATPIII şi evidenţierea prezenţei elementelor sindromului metabolic la populaţia studiată (fig. 3) (2,3).

Pentru calcularea IMC am utilizat formula clasică (G/T2), exprimată în kg/m^2 iar pentru IMC corectat funcţie de perimetrul abdominal, am utilizat tabelul II (2).

Ecuaţia de predicţie a riscului cardiovascular - Framingham calculează riscul la 10 ani pe baza datelor individuale legate de sex, vârstă, colesterol, LDL colesterol, HDL colesterol, TA, prezenţa sau absenţa diabetului şi a fumatului (4). Calcularea riscului prin ecuaţia Framingham este în concordanţă cu ghidurile NCEP şi ale Societăţii Europene de Ateroscleroză şi International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease (Grundy, 2000) (3). Studii populaţionale desfăşurate atât în USA cât şi în Europa au validat acest algoritm (ATPIII şi SCORE).

Prelucrarea statistică a datelor s-a realizat pe un calculator compatibil IBM PC cu ajutorul programului EPI INFO (testul χ^2).

REZULTATE

Distribuţia pe sexe arată predominanţa sexului feminin. Acestea au fost mai receptive la programul de studiu (fig. 4).

Compararea distribuţiei după sex pentru cele două loturi, evidenţiază predominanţa

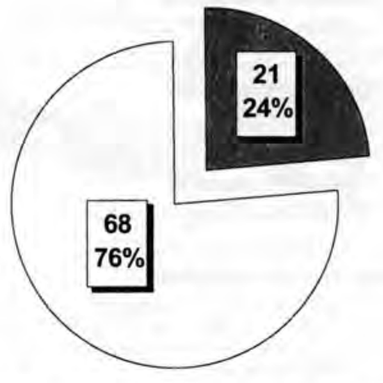


Fig. 4. Distribuția pe sexe (pe cele două loturi)

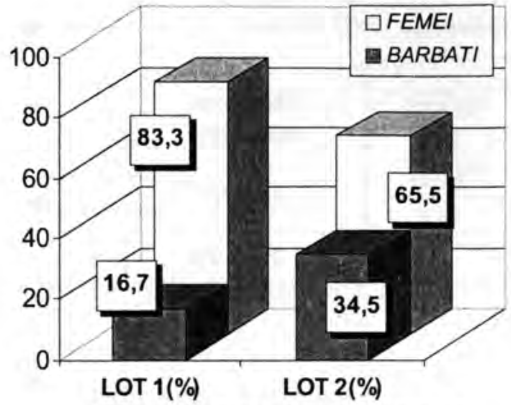


Fig. 5. Distribuția pe sexe a cazurilor (comparativ)

sexului feminin la ambele loturi studiate. Lotul 2, de obezi, este mai omogen din acest punct de vedere (fig. 5).

Analiza cazurilor după vârstă, realizată global, pe ambele populații, arată o medie de 46±16,6 ani, cu extremele cuprinse între 10 și 69 de ani.

Comparând cele două loturi, privind distribuția pe *decade de vârstă*, se observă că lotul 1 are o predominanță a decadelor 50 și 60 ani iar lotul 2, 40 și 50 ani.

Studiul comparativ al celor două loturi scoate în evidență diferențe antropometrice. Astfel, IMC mediu este mai mare semnificativ în lotul 2, de obezi, (32 ± 8,5 kg/m², comparativ cu 28 ± 5,8 kg/m² în lotul martor, pentru interval de confidență 95%, $p < 0,01$) (fig. 6).

Menționăm că, în lotul de obezi, există o mare dispersie a datelor, extremele fiind la diferențe mari (31,5-49,8). Din acest punct de vedere, lotul martor este mai omogen (16,5-27,2) (tab. III).

Am considerat calcularea *perimetrului abdominal (PA)* și compararare acestuia la cele două loturi (fig. 7).

Exprimarea unui IMC crescut funcție de PA asociază într-un singur indicator cele două aspecte legate de obezitate: creșterea ponderală propriu-zisă și aspectul android al obezității. Acest indice are avantajul că scoate în evidență faptul că o creștere ponderală moderată, însoțită de aspectul android, depunere centrală, abdominală este factor de risc cardio-vascular.

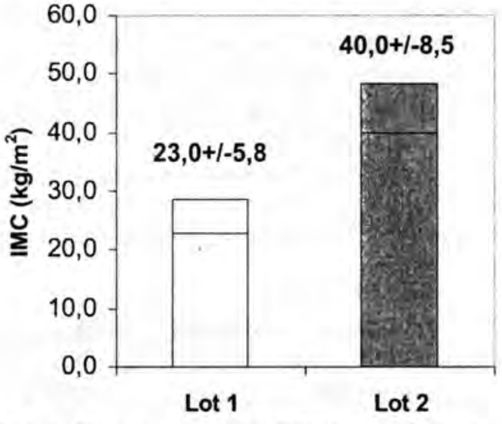


Fig. 6. Compararea mediei IMC între cele două loturi

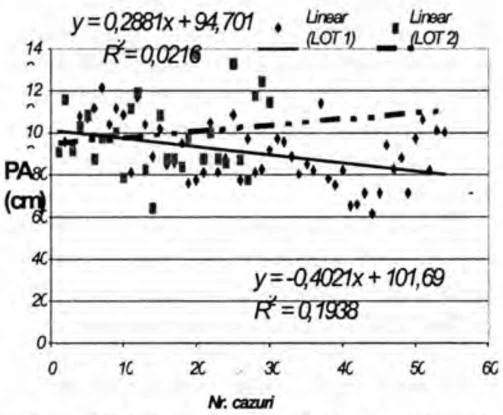


Fig. 7. Distribuția comparativă a PA pentru cele două loturi

TABELUL III

Calcularea IMC după PA (IMC recalculat)

	Nr. lot	
	LOT 1	**LOT 2**
Media	23,5	40
DS	5,8	8,5
Minim	16,5	31,5
Maxim	27	49,8

Comparând cele două curbe de tendință, se constată diferența semnificativă dintre lotul 1 și 2, lotul 2 prezintă o tendință la valori mai mari ale perimetrului abdominal, deci *obezitate abdominală mai bine reprezentată* față de lotul 1 (lot 2--101,69 cm vs lot 1- 84,701 cm) ($p < 0,001$) (fig. 7).

Recalcularea IMC funcție de perimetrul abdominal, după formula enunțată la „metode de lucru", evidențiază aspectul particular al grupului 2 în ceea ce privește obezitatea abdominală (lot 2 - 42,503 vs lot 1- 28,448).

Considerarea celor două criterii de definire a obezității cu risc metabolic, IMC și PA, exprimată prin IMC recalculat, evidențiază diferența semnificativă dintre cele două loturi ($p < 0,0001$, IC = 95%).

Datele antropometrice analizate, confirmă observația clinică legată de *prezența obezității abdominale, mai semnificativă în lotul 2, de obezi, decât în lotul 1.* Această caracteristică trebuie asociată cu prezența modificărilor metabolice, a factorilor de risc și a bolii cardiovasculare, consecința sindromului metabolic. Obezitatea abdominală reprezintă un criteriu de definire a sindromului metabolic și, deci, trebuie luat în calcul la stabilirea riscului cardio-vascular.

Analiza comparativă a *glicemiilor* relevă diferențe semnificative între cele două loturi. Valorile medii ale glicemiilor pentru cele două loturi sunt: 92,44 mg/dl vs 103,04 mg/dl (lot 1 vs lot 2), diferențele sunt semnificative ($p < 0,01$, IC = 95%).

Pentru lotul 1, media este 105,70 mg/dl, în timp ce, pentru lotul 2, aceasta este de 129,96 mg/dl, diferența este semnificativă ($p < 0,001$) (fig. 8).

Gradul tulburărilor de glicoreglare se corelează semnificativ cu IMC ($p < 0,005$). Corelația TAS - tulburări de glicoreglare este semnificativă la obezi ($p < 0,02$).

Analizând valorile medii ale colesterolemiei se constată că lotul 1 prezintă va-

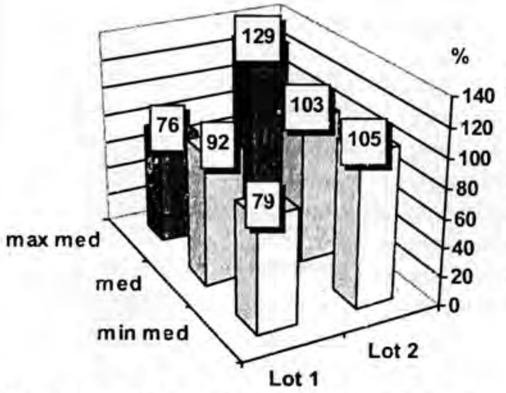


Fig. 8. Valorile glicemiei comparativ pentru cele două loturi (media și intervalul mediei)

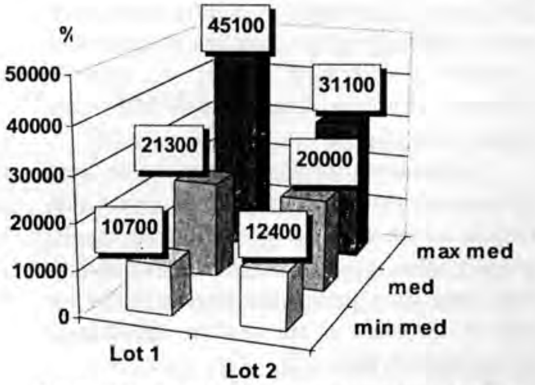


Fig. 9. Valorile colesterolemiei comparativ pentru cele două loturi (media și intervalul mediei)

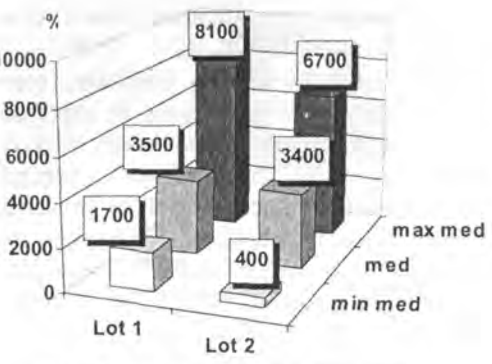


Fig. 10. Valorile HDL-colesterolemiei comparativ pentru cele două loturi (media şi intervalul mediei)

loarea medie a colesterolului mai mare decât lotul 2 (213 ± 59 mg/dl vs 200 ± 51 mg/dl) dar cu o mediană foarte apropiată (209,6 mg/dl vs 210 mg/dl). Acest fapt face ca diferenţa dintre cele două loturi să fie nesemnificativă (fig. 9).

Comparativ, pentru cele două loturi, HDL colesterol *prezintă valori mai scăzute în lotul 2, de obezi*, faţă de lotul 1, ca *valori medii* (35,5 ± 13 mg/dl vs 36,9 ± 12 mg/dl) (fig. 10).

Din punct de vedere cantitativ, valorile LDL colesterol nu intră în criteriile de screening ale sindromului metabolic dar *particulele LDL*, prin modificările calitative, *fenotipul B*, sunt incluse în elementele de definire ale sindromului metabolic şi joacă un rol important în determinarea leziunilor aterosclerotice. Analiza comparativă a mediei şi intervalul mediei, nu pune în evidenţă diferenţe semnificative între cele două loturi (fig. 11).

Continuarea decelării elementelor care definesc sindromul metabolic şi a manifestării acestora la lotul de studiu se focalizează asupra valorilor *trigliceridelor serice*. Am considerat prevalenţa trigliceridelor în cele două loturi şi am analizat diferenţele dintre acestea (fig. 12).

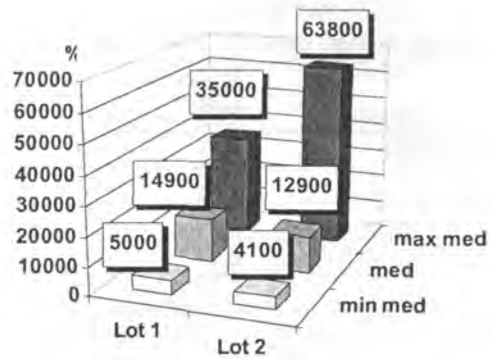


Fig. 11. Valorile LDL-colesterolemiei comparativ pentru cele două loturi (media şi intervalul mediei)

Trigliceridele sunt un factor de risc cardio-vascular controversat ca valoare predictivă, mai ales, independentă. Odată intrat între criteriile de definire ale sindromului metabolic, trebuie considerat în calcularea riscului global cardio-vascular (1).

Pentru lotul studiat, prevalenţa TAG $\geq$ 150 mg/dl este semnificativ mai mare faţă de lotul martor ($p < 0,0001$, CI = 95%). Acest reper reprezintă o caracteristică a lotului studiat şi se corelează cu obezitatea abdominală, contribuind la definirea sindromului metabolic. Mai mult, se observă vă prevalenţa valorilor patologice este mai mare decât a celor normale, în lotul de studiu spre deosebire de lotul martor unde raportul este inversat. *Deci, lotul studiat are o caracteristică necomparabilă cu lotul martor: hipertrigliceridemia.*

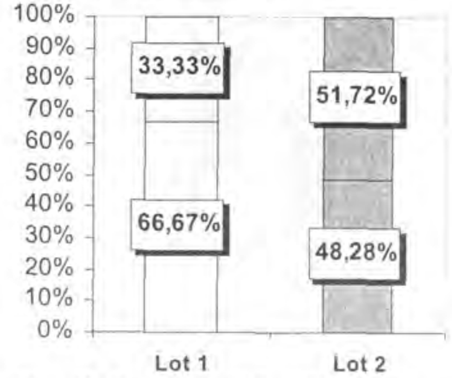


Fig. 12. Prevalenţa TAG ≥150 mg/dl, comparativ între cele două loturi

TABELUL IV
Ponderea asocierii elementelor sindromului metabolic

Nr. elemente	Lot 1	Lot 2	p
> *2*	41%	72%	< 0,0001
> *3*	23%	54%	
> *4*	11%	28%	

Compararea rezultatelor obţinute prin analiza componentelor sindromului metabolic pentru cele două loturi de studiu, pune în evidenţă faptul că în lotul 2, reprezentat de *populaţia obeză, sindromul metabolic este mai evident* (tab. IV).

Valorile medii ale diferitelor componente ale sindromului metabolic sunt semnificativ statistic mai mari în lotul de obezi decât în populaţia martor.

Reprezentarea sindromului metabolic se defineşte prin asocierea elementelor componente. *Ponderea asocierii elementelor componente* este, de asemenea, mai evidentă în lotul 2, de obezi (tab. IV).

În lotul de studiu, fenomenul de *clustering* (asociere a elementelor sindromului metabolic) este semnificativ mai important decât lotul martor. Acest lucru, alături de prevalenţa crescută a elementelor sindromului metabolic arată ca populaţia de obezi descrisă este mai expusă prezenţei sindromului metabolic. Compararea riscului pentru cele două loturi de studiu evidenţiază riscul crescut în populaţia de obezi, semnificativ statistic ($p < 0,01$).

În acest context, la obezii cu complicaţii vasculare (HTA) şi metabolice (dislipidemie, tulburări de glicoreglare), IMC se corelează intens semnificativ, cu atât mai mult cu cât asocierile sunt multiple. Astfel, obezitatea se asociază cu HTA semnificativ raportată la IMC ($p < 0,001$) şi mai mult, când asociază dislipidemii şi tulburări de glicoreglare ($p < 0,0001$).

Tulburările de glicoreglare se corelează semnificativ cu IAF ($p < 0,001$) subliniind prezenţa tulburărilor metabolice, în contextul obezităţii androide, în cadrul definirii sindromului metabolic. În acelaşi context, tensiunea arterială se corelează cu IAF semnificativ ($p < 0,05$) şi mai puţin cu IMC ($p < 0,55$) (1,5).

DISCUŢII

Aşa cum aminteam în introducere, studiul particularităţilor sindromului metabolic în populaţii diferite ca indicatori antropometrici, obezi şi obezi androizi, a evidenţiat impactul modificărilor de stil de viaţă asupra greutăţii şi implicarea obezităţii în patologia metabolică, cu risc cardiovascular.

Populaţia obeză are un grad de acumulare a factorilor de risc mai mare decât populaţia martor.(2,5) Acest lucru evidenţiază importanţa abordării obezităţii din punctul de vedere al sindromului metabolic: riscul obezului se amplifică odată cu acumularea celorlalte elemente (4,5).

Persoanele cu sindrom metabolic au risc triplu de boală coronariană ischemică, şi accident cerebral vascular (6).

Pentru prevenţia bolilor degenerative cardio-vasculare, această abordare holistică a riscului cardio-vascular trebuie să înceapă cu măsurarea indicatorilor antropometrici şi continuată cu decelarea celorlalte elemente ale sindromului metabolic. Utilizarea metodelor de screening în decelarea factorilor de risc cardio-vascular este la îndemâna practicianului de ambulator.

CONCLUZII

Valorile medii ale *glicemiilor* pentru cele două loturi sunt: 92,44 mg/dl vs 103,04 mg/dl (lot 1 vs lot 2), diferenţele sunt semnificative ($p < 0,01$, IC = 95%).

Măsurarea *valorilor colesterolului* nu a relevat date semnificativ diferite între cele două loturi.

Prevalenţa *HDL colesterol < 40 mg/dl*, este mai mare în lotul de studiu decât la martor.

Pentru *LDL colesterol*, diferenţa nu are semnificaţie clinică, cele două valori medii fiind sensibil egale.

Pentru lotul studiat, prevalenţa *TAG = 150 mg/dl* este semnificativ mai mare faţă de lotul martor ($p < 0,0001$, CI = 95%).

Calcularea riscului global prin cuantificarea factorilor de risc, evidenţiază riscul crescut semnificativ în populaţia obeza, comparativ cu lotul martor.

Depistarea obezităţii în populaţie necesită cuantificarea concomitentă a factorilor de risc cardio-vasculari, respectiv, elementelor sindromului metabolic.

BIBLIOGRAFIE

1. Stern MP. Diabetes and cardiovascular disease : the "common soil" hypothesis. *Diabetes* 1995 ; 44 (4) : 369-374.
2. Hâncu N. Ghid pentru managementul obezităţii. *J Rom Diab, Nutr, Boli Metab* 2001 ; 2 : 2-4.
3. *** Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of NCEP (ATP III). *JAMA* 2001 ; 285 : 2486-2497.
4. Assmann G, Schulte H, Cullen P. New and classical risk factors. The Munster Heart Study. *Eur J Med Res* 1997 ; 2 (6) : 237-242.
5. Hâncu N. Obezitatea şi dislipidemiile în practica medicală. *Info Medica* 1998 ; 4 : 94-98.
6. Isomaa B, Almgren PO, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Missen M. Cardiovascular Morbidity and Mortality Associated with Metabolic Syndrome. *Diabets Care* 2001 ; 24 : 683-689.

NOUTĂŢI

EFECTUL ANEMIEI FERIPRIVE ASUPRA FUNCŢIEI SISTEMULUI IMUN

Se cunoaşte că malnutriţia protein-calorică este asociată cu afectare severă a imunităţii mediate celular, a funcţiei fagocitelor, a sistemului complementului, a concentraţiei Ig A secretorii, a producţiei de citokine şi a răspunsului imun. Deficitul de microelemente (Zn, Fe, Cu), vitamine (A,C,E,B_6) şi acid folic influenţează răspunsul imun. Studii experimentale din ultimele decade au evidenţiat că fierul este un element fundamental pentru dezvoltarea normală a sistemului imun. Deficienţa sa afectează capacitatea de a avea un răspuns imun adecvat. În imunitate, fierul este necesar pentru proliferarea celulară. Deficienţa sa afectează capacitatea de a avea un răspuns imun adecvat. În general, fagocitoza macrofagelor este neafectată de deficitul de fier, dar activitatea bactericidă a acestora este atenuată. Neutrofilele au o activitate redusă a enzimelor care conţin fier (mieloperoxidaza). În deficitul de fier există şi o scădere a blastogenezei şi mitogenezei limfocitului T şi a numărului limfocitelor T ca răspuns la diferiţi mitogeni. Alte studii ale limfocitului T în anemia feriprivă au notat că activitatea protein-kinazei C este alterată. Se cunosc puţine lucruri despre efectul deficitului de fier asupra citokinelor, în timp ce in vitro producţia interleukinei-2 de către limfocitele copiilor cu anemie feriprivă este afectată. În 1990, Santos et al. au raportat scăderea numărului total de limfocite şi a raportului CD_3/CD_4 la pacienţii cu anemie feriprivă. Imunitatea umorală pare a fi mai puţin afectată de deficitul de fier. Higgs şi Wells au raportat afectarea funcţiilor imune celulare în anemia feriprivă şi relaţia cu candidoza muco-cutanată. Autorii concluzionează că imunitatea mediată celular, cât şi activitatea citokinelor sunt influenţate de anemia feriprivă (Ekiz C, Agaoglu L, Karakas Z, Gurel N, Yalcin I. The effect of iron deficiency anemia on the function of the immun system. *Hematol J* 2005 ; 5 (7) : 579-583).

Dana Teodora Anton

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 1

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE

ARTICOLE ORIGINALE

EFECTELE CORTICOTERAPIEI INHALATORII ASUPRA DENSITĂŢII OSOASE LA COPIII CU ASTM BRONŞIC

Stela Goţia, Tania Rusu, Irina Badiu, Alina Murgu, Aurica Rugină, Ileana Ioniuc
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica a II-a Pediatrie

THE EFFECTS OF INHALED CORTICOIDS ON BONE DENSITY OF ASTHMATIC CHILDREN (Abstract) : **Objective** : To evaluate bone status of asthmatic children on chronic inhaled corticoid therapy. **Methods** : Bone densitometry was performed by Quantitative ultrasound (QUS) of the distal radius in 74 asthmatic children, evaluating Z-score ; serum levels of 25 hydroxivitamin D were measured in 10 cases. **Results** : 28 of 74 children had osteopenia, defined as Z scores lower than –1. Statistic analyzes showed a significant correlation ($p<0.05$) of osteopenia with the duration of inhaled corticoid therapy (CSI), the absence of correlation with the dose of CSI, age, sex, severity step and duration of the disease. 25 hydroxyvitamin D was low in 8 of the 10 cases with osteopenia. Osteopenia was present in 7 children who weren't under CSI, but have received multiple trials of oral corticoids for severe exacerbations. **Conclusions** : Osteopenia was present in 52% of children that were under inhaled corticoids for more than 12 months and it correlated with the duration of CSI, but not with the daily dose. Systemic corticoid use is a significant cause of osteopenia in asthmatic children. **Key words** : CHILDREN, BRONCHIAL ASTHMA, OSTEOPENIA, INHALED CORTICOID THERAPY

Corticoterapia inhalatorie, terapia de fond recunoscută drept cea mai eficientă în tratamentul astmului bronşic rămâne în atenţia studiilor clinice privind efectele secundare nedorite la copil (1). Administraţi pe cale sistemică, glucocorticosteroizii dezechilibrează turnoverul osos provocând osteopenie şi osteoporoză prin acţiuni directe asupra celulelor osoase. Efectele glucocorticoizilor se exercită prin legarea de receptori membranari specifici, ai osteoblastelor, osteocitelor şi condroblastelor mature, dar care lipsesc la nivelul membranei osteoclastice (2,3). Coeficienţii patogenetici principali ai osteoporozei induse de corticosteroizi sunt scăderea numărului de osteoblaste, atât prin inhibiţia proliferării, cât şi prin inducerea apoptozei osteoblastelor (3,4,5,6,7,8), inhibiţia diferenţierii osteoblastice şi a funcţiei lor de sinteză (4,8). Asupra osteoclastelor, glucocorticoizii acţionează crescându-le durata de viaţă prin inhibiţia apoptozei, dar acest efect este mai puţin important în patogeneza osteopeniei glucocorticoid-induse, jucând un rol doar la debutul corticoterapiei (4,7). Toate aceste fenomene au drept consecinţă scăderea volumului trabecular şi diminuarea grosimii peretelui trabeculelor osoase (3,4,5,6,7,8). Alte mecanisme de acţiune ale administrării cronice de glucocorticosteroizi asupra osului constau în perturbarea echilibrului axei hormon de creştere/somatomedină (3,4,6,9), perturbarea metabolismului fosfo-calcic, prin scăderea absorbţiei intestinale a calciului (3,4), alterarea metabolismului vitaminei D (4), modificarea patternului secreţiei parathormonului (6).

Efectul corticosteroizilor inhalatori (CSI) asupra metabolismului osos rămâne în continuare controversat. Rezultatele investigaţiilor în acest domeniu sunt dificil de interpretat, în parte, datorită faptului că majoritatea pacienţilor cu astm au primit cel puţin o cură de corticoterapie sistemică pentru tratamentul exacerbărilor, precum şi faptului că la normalii din loturile martor absorbţia sistemică a corticoterapiei inhalatorii pare a fi semnificativ mai mare decât la astmatici. La adulţii astmatici, corticoizii inhalaţi au indus o reducere a osteocalcinei serice, marker al sintezei osoase (10,11,12) şi scăderea densităţii osoase dependentă de doză (13,14,15). Creşterea incidenţei fracturilor la pacienţii trataţi cu corticoterapie inhalatorie a fost considerată ca o reflectare clinică a leziunilor osoase (19). Alţi autori nu au găsit nici o influenţă a corticoterapiei inhalatorii, chiar în doze mari, asupra densităţii osoase la subiecţii adulţi (16,17,18). Studiile privind efectul CSI asupra densităţii osoase la copiii cu astm bronşic, furnizează date contradictorii. Annemieke Boot et al. (1997) au raportat o scădere a densităţii osoase la copiii trataţi cu doze medii sau mari de corticosteroizi o perioadă lungă de timp (20). Allen et al. (2000) au evidenţiat o scădere a densităţii osoase la copiii care primesc doze mari de corticoizi inhalaţi ; doza medie de 0,67mg/m^2/zi a fost considerată nocivă pentru os (21). Griffith et al. (2004) au confirmat existenţa unor efecte nocive asupra masei osoase ale dozelor mari (peste 1000 μg) de CSI, atunci când sunt administrate pentru mai mult de 6 luni (22). Alţi autori nu au găsit nici o influenţă a corticoterapiei inhalatorii asupra densităţii osoase (23,24,25).

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul de faţă are ca obiectiv evaluarea prin ultrasonografie cantitativă a densităţii osoase la copiii cu astm bronşic pentru surprinderea eventualelor efecte secundare ale CSI asupra mineralizării osoase.

Studiul prospectiv a cuprins 74 de copii (2 - 18 ani) cu astm bronşic (AB), internaţi în clinica II Pediatrie Iaşi în perioada 1.01.2003- 1.01.2004. Lotul de studiu a cuprins 60 de pacienţi aflaţi sub tratament cu CSI, adaptată treptei de severitate (GINA 2002). Distribuţia bolnavilor pe trepte de severitate a fost următoarea : treapta I (AB intermitent) : 12, treapta II (AB persistent uşor) : 33, treapta III (AB persistent moderat) : 25 şi treapta IV (AB persistent sever) : 4. Copiii aflaţi în treapta I de severitate nu au primit corticoizi inhalaţi. La bolnavii cu AB persistent uşor, 33 cazuri, s-au administrat CSI la 32 de cazuri şi cromoglicat de sodiu la un caz. În astmul bronşic persistent moderat, 25 cazuri, 23 au primit CSI în doză medie, 1 caz CSI în doze mari, 1 caz monoterapie cu inhibitori de leucotriene. Cei 4 pacienţi cu astm persistent sever au primit corticoterapie inhalatorie în doze mari asociată, pe o perioadă variabilă, cu corticoterapie orală în doze mici. Fiecare pacient a primit doza minimă eficace de corticoterapie, definită ca doza minimă sub care este controlată simptomatologia. Ajustarea dozelor de corticoterapie a fost realizată la intervale de 1-3 luni. 14 dintre copiii astmatici nu au primit niciodată corticoizi inhalaţi.

Durata corticoterapiei inhalatorii a fost variabilă, între o lună şi 6 ani. Distribuţia pacienţilor în funcţie de durata CSI a fost următoarea : lotul I - fără CSI : 14 cazuri, lotul II - 1-6 luni : 14 cazuri ; lotul III - 6-12 luni : 17 cazuri, lotul IV - 1-3 ani : 21 cazuri şi lotul V - peste 3 ani : 7 cazuri. Preparatul Fluticazonă dipropionat a fost utilizat cel mai frecvent - 26 cazuri, Beclometazona dipropionat - 14 cazuri, Budesonide - două cazuri, Fluticazona dipropionat + Salmeterol (discus) - 17 cazuri. Exacerbările, pe parcursul celor 12 luni de studiu, au impus corticoterapie orală în cure scurte (5-7 zile) la 65 de cazuri, preparatul

Prednison în doză de 2 mg /kgcorp/zi. Alte asocieri medicamentoase au constat în administrarea de : ß2 agonişti cu durată lungă de acţiune (29 cazuri), Cromoglicat de sodiu (10 cazuri), Teofilină (7 cazuri), Montelukast sodic (32 cazuri). Nici un copil nu a primit vreun alt medicament cunoscut pentru efectele negative asupra densităţii osoase. Nu au fost luaţi în studiu copiii cu boli asociate care ar fi putut afecta densitatea osoasă. Nici un caz nu a fost imobilizat la pat mai mult de două săptămâni în ultimele 6 luni.

Statusul osos a fost evaluat prin Ultrasonografie cantitativă, utilizând un sistem Sunlight Omnisense 7000P. Ultrasonografia cantitativă evaluează viteza de propagare a ultrasunetelor prin os (speed of sound-SOS) şi o compară cu cea a unui subiect normal de aceeaşi vârstă, sex şi rasă din baza de date a aparatului, calculând scorul Z. Scorul Z este exprimat în deviaţii standard faţă de media valorilor obţinute de la indivizi normali de aceeaşi vârstă şi sex. Osteopenia a fost definită ca o valoare a scorului Z sub −1. Fiecare scădere cu o deviaţie standard a scorului Z duce la o creştere de două ori a riscului de fracturi şi, prin urmare, orice scor $Z<-1$ este asociat cu un risc semnificativ crescut de fractură comparativ cu indivizii de aceeaşi vârstă cu densitate osoasă normală (25). Determinările s-au realizat la nivelul radiusului distal, la membrul nedominant.

La 10 din cei 74 de copii am dozat, prin metoda RIA, nivelele serice ale 25 hidroxivitaminei D.

Datele au fost prelucrate statistic, utilizând programul de analiză statistică SPSS 9.0 for Windows. Am efectuat o analiză statistică de regresie liniară, în vederea evidenţierii existenţei unei posibile corelaţii dintre densitatea osoasă şi următoarele variabile independente : doza de corticoterapie, durata corticoterapiei, treapta de severitate, durata bolii (în luni), vârsta, sexul şi mediul de provenienţă.

REZULTATE

Din cei 74 de pacienţi care au intrat în studiu, 28, respectiv 37,8% au avut densitatea osoasă scăzută, apreciată prin scăderea SOS şi a scorului Z la nivelul radiusului distal (fig. 1).

Analiza statistică a demonstrat existenţa unei corelaţii statistic semnificative ($p<0,05$) între densitatea osoasă şi durata corticoterapiei inhalatorii. Nu a fost găsită o corelaţie semnificativă între densitatea osoasă şi doza de corticoterapie sau celelalte variabile independente luate în studiu.

Osteopenia a fost prezentă la 7 cazuri care nu primiseră niciodată tratament corticoid inhalator, dar, de semnalat este faptul că primiseră cure multiple de corticoizi orali pentru controlul exacerbărilor, care, în absenţa tratamentului controller, erau severe. Durata CSI la bolnavii cu osteopenie a fost următoarea : pe o perioadă care a depăşit 1 an-10 cazuri, pe o perioadă mai mare de 3 ani- 4 cazuri, pe o perioadă între 6-12 luni- 4 cazuri şi între 1 şi 6 luni-3 cazuri (fig. 2). Frecvenţa osteopeniei în funcţie de durata corticoterapiei inhalatorii a fost următoarea : lotul I- 23,5 % ; lotul II-21,42% ; lotul III- 23,5% ; lotul IV-47,6% ; lotul V- 57,14%.

Evaluarea distribuţiei osteopeniei în funcţie de treapta de severitate a arătat : 12 bolnavi în treapta I - 4 cazuri osteopenie ;

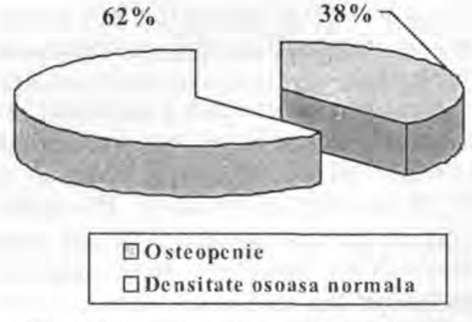


Fig.1. Frecvenţa osteopeniei la lotul studiat

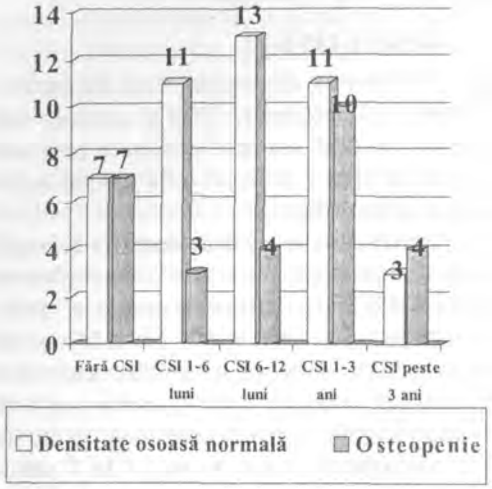


Fig. 2. Distribuţia cazurilor de osteopeniei în funcţie de durata corticoterapiei inhalatorii

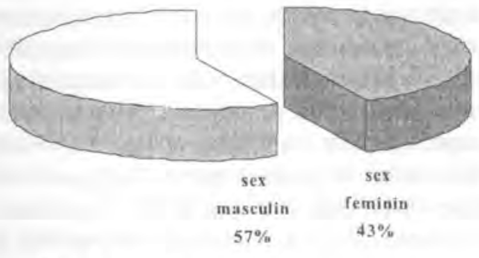


Fig. 4. Distribuţia pe sexe a cazurilor cu osteopenie

33 bolnavi în treapta II - 14 cazuri osteopenie, 25 copii în treapta III - 9 cazuri osteopenie, 4 bolnavi în treapta IV - 1 caz de osteopenie (fig. 3). Frecvenţa osteopeniei a fost de 33 % la bolnavii în treapta I ; 42% la bolnavii în treapta II ; 36% la bolnavii în treapta III şi 25% la bolnavii în treapta IV.

Aprecierea procentuală a frecvenţei osteopeniei în funcţie de sex nu demonstrează diferenţe : 38,7% la fete (12/31cazuri) şi 37,2 % la băieţi (16/43 cazuri). Din totalul cazurilor cu osteopenie, 57% au fost bolnavi de sex masculin şi 43% bolnavi de sex feminin (fig. 4).

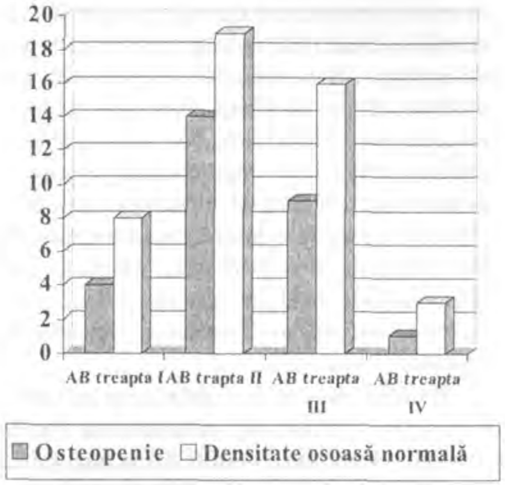


Fig. 3. Distribuţia cazurilor de osteopenie în funcţie de treapta de severitate a AB

Dozarea vitaminei D serice s-a realizat la 10 din cele 28 de cazuri de osteopenie şi a fost scăzută la 8 dintre acestea.

DISCUŢII

Conceptul de boală inflamatorie cronică a astmului bronşic, având ca prognostic îndepărtat remodelarea căilor respiratorii, a revoluţionat atitudinea terapeutică. Administrarea medicamentelor antiinflamatorii a devenit obligatorie pentru menţinerea bolii într-un status clinic normal, cu probe funcţionale respiratorii cel puţin apropiate de normalul pentru vârstă. Glucocorticoizii reprezintă medicaţia antiinflamatorie de primă linie în toate cazurile de astm bronşic persistent, administraţi pe cale sistemică în exacerbări şi pe cale inhalatorie, ca terapie controller de lungă durată intercritic. Studiul densităţii osoase la copiii aflaţi sub tratament cronic cu CSI a devenit obligatoriu. Densitatea osoasă a fost scăzută la 28 (37,8%) de copii din cei 74 luaţi în studiu. Singura variabilă care s-a corelat semnificativ statistic cu scăderea densităţii osoase a fost durata corticoterapiei. Boot et al. (20) au determinat densitatea osoasă prin absorbţiometrie bifotonică (DEXA) la 40 copii astmatici şi au găsit o corelaţie semnificativă statistic între durata corticoterapiei inhalatorii şi densitatea osoasă globală. Măsurarea conţinutului mineral osos al întregului schelet la 48 de copii cu astm bronşic a depistat o scădere a acestuia dependentă de doza de corticoterapie inhalatorie. Prezentul studiu evidenţiază o corelaţie semnificativă a osteopeniei (28/74 cazuri) cu durata CSI şi nu cu doza zilnică utilizată.

De remarcat prezenţa osteopeniei la 7 bolnavi care nu se aflau sub corticoterapie inhalatorie, dar care cu ocazia exacerbărilor severe, frecvente, au primit multiple cure de corticoizi administraţi pe cale sistemică (oral, i.v.). Dacă la copiii în treapta II de severitate aflaţi sub corticoterapie inhalatorie, frecvenţa curelor de corticoterapie sistemică într-un an calendaristic a fost, în medie, de 2 două cure/an, iar la pacienţii în treapta III de 3 cure/an, la pacienţii fără corticoterapie inhalatorie, frecvenţa medie a exacerbărilor care au necesitat corticoterapie sistemică a fost de cel puţin 5 cure/an. Dintre cei 14 pacienţi care nu au primit corticoterapie inhalatorie, 12 au fost încadraţi în treapta I de severitate, iar 2 în treapta II de severitate. Aceste observaţii pun problema punerii în balanţă a efectelelor, deocamdată controversate, ale corticosteroizilor inhalaţi asupra mineralizării osoase, faţă de efectele sigur nocive ale corticoterapiei sistemice, cunoscut fiind faptul că scăderea inflamaţiei de către corticoizii inhalaţi duce la reducerea exacerbărilor severe şi, implicit, a necesarului de corticoterapie sistemică. Acest lucru va rămâne în atenţia noastră, urmând să-l evaluăm în studii ulterioare pe termen lung.

Nivelele serice scăzute ale 25 hidroxivitaminei D la 8 din 10 bolnavi cu osteopenie, la care acestea au fost evaluate, ridică problema alterării metabolismului vitaminei D în tratamentul cronic cu glucocorticoizi şi sugerează necesitatea evaluării niveleleor serice ale metaboliţilor vitaminei D la toţi bolnavii care primesc CSI cronică.

Intervenţiile terapeutice pentru profilaxia osteopeniei induse de glucocorticoizi includ minimalizarea administrării sistemice, utilizarea dozei minime eficace de CSI, promovarea unui mod de viaţă sănătos, practicarea exerciţiilor fizice susţinute, asigurarea unui aport de calciu zilnic- echivalentul a 1,5 g Ca elemental, suplimente zilnice de vitamină D - 400 u.i. /zi. Tratamentul curativ la copil constă în administrarea de suplimente zilnice de Ca şi vitamină D, tratamentele antiresorbtive nefiind încă acceptate la copil, din cauza multitudinii efectelelor adverse. Prezenţa fracturilor patologice, expresie clinică a osteoporozei, impune terapia cu bifosfonaţi, în ciuda lipsei ghidurilor terapeutice (3).

În concluzie, în studiul nostru, densitatea osoasă la nivelul radiusului distal, apreciată prin ultrasonografie cantitativă, a fost scăzută la majoritatea copiilor la care corticoterapia inhalatorie a depăşit 12 luni. Administrarea de multiple cure de corticoizi sistemici pentru exacerbări severe este o importantă cauză de osteopenie. Sunt necesare studii pe termen lung pentru a vedea dacă aceste efecte ale corticoterapiei inhalatorii sunt tranzitorii sau persistente.

BIBLIOGRAFIE

1. National Heart, Lung, and Blood Institute. International consensus report on the diagnosis management of asthma. *Clin Exp Allergy* 1992 ; 22 (suppl) : 28-37.
2. Manolagas SC. Birth and Death of Bone Cells : Basic Regulatory Mechanisms and Implications for the Pathogenesis and Treatment of Osteoporosis. *Endocrine Reviews* 2000 ; 21 (2) : 115-137.

3. Leong GM, Center Jacqueline R, Henderson Kathryn, Eisman JA. Glucocoticoid induced osteoporosis. In: *Osteoporosis*. 2nd ed. San Diego: Academic Press , 2001, 169-184.
4. Rubin M, Bilezikian JP. The role of parathyroid hormone in the pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis : a re-examination of the evidence. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 87 (9) : 4033-4041.
5. Bachrach LK. Osteoporosis in childhood and adolescence. In: *Osteoporosis*. 2nd ed. San Diego: Academic Press , 2001, 151-165.
6. Canalis E, Giustina A. Glucocorticoid induced osteoporosis: summary of a workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 ; 86 (12) : 5681-5685.
7. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. Inhibition of Osteoblastogenesis and Promotion of Apoptosis of Osteoblasts and Osteocytes by Glucocorticoids. Potential Mechanisms of Their Deleterious Effects on Bone. *J Clin Invest* 1998 ; 102 (2) : 274-282.
8. Mushtaq T, Ahmed SF. The impact of corticosteroids on growth and bone health. *Arch Dis Childhood* 2002 ; 87 : 93-96.
9. Parfitt AM. Bone histomorphometry : the only window on the BMU, the only tool of in vivo bone cell biology. *Bone* 1996 ; 19 (Suppl) : S158.
10. Toogod JH, Jennings B, Hodsman AB, Baskerville J, Fraher LJ. Effects of dose and dosing schedule of inhaled budesonide on bone turnover. *J Allergy Clin Immunol* 1991 ; 88 : 527-580.
11. Pouw EM, Prummel MF, Oosting H, Roos CM, Endert E. Beclomethasone inhalation decreases serum osteocalcin concentrations. *Br Med J* 1991 ; 302 : 627-628.
12. Jennings BH, Andersson KE, Johanson SA. Assesment of systemic effects of inhaled corticosteroids : Comparison of the effects of inhaled budesonide and oral prednisolone on adrenal function and markers of bone turnover. *Eur J Clin Pharm* 1991 ; 40 : 77-82.
13. Israel E, Banerjee TR, Fitzmaurice GM, Kotlov TV, LaHive K, LeBoff MS. Effects of inhaled glucocorticoids on bone density in premenopausal women. *N Engl J Med* 2001 ; 345 (13) : 941-947.
14. Ip M, Lam K, Tam L, Kung A, Ng M. Decreased bone mineral density in premenopausal asthma patients receiving long-term inhaled steroids. *Chest* 1994 ; 105 : 1722-1727.
15. Ledford D, Apter A, Brenner AM et al. Osteoporosis in the corticosteroid-treated patient with asthma. *Thorax* 1999 ; 54 : 223-229.
16. Hughes JA, Conry BG, Male SM, Eastell R. One year prospective open study of the effect of high dose inhaled steroids, fluticasone propionate, and budesonide on bone markers and bone mineral density. *Thorax* 1999 ; 54 (3) : 223-229.
17. Egan JJ, Maden C, Kalra S, Adams JE, Eastell R, Woodcock AA. A randomized, double-blind study comparing the effects of beclomethasone and fluticasone on bone density over two years. *Eur Respir J* 1999 ; 13 (6) : 1267-1275.
18. Matsumoto H, Ishihara K, Hasegawa T, Umeda B, Niimi A, Hino M. Effects of inhaled corticosteroid and short courses of oral corticosteroids on bone mineral density in asthmatic patients. *Chest* 2001 ; 120 : 1468-1473.
19. Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. Use of inhaled corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2001 ; 16 (3) : 581-588.
20. Boot AM, de Jongste JC, Verbene A, Pols HA, de Muinck Keizer-Schrama S . Bone mineral density and bone metabolism of prepubertal children with asthma after long-term treatment with inhaled corticosteroids. *Pediatr Pulmonol* 1997 ; 24 : 379-384 .
21. Allen HD, Thong IG, Clifton-Bligh P, Holmes S, Nery L, Wilson KB. Effects of high-dose inhaled corticosteroids on the increase in bone mineral content in prepubertal children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2000 ; 29 (3) : 188-193.
22. Kelly HW, Strunk RC, Donihtan M et al. Growth and bone density in children with mild-moderate asthma : a cross-sectional study in children entering the childhood asthma management program. *J Pediatr* 2003 ; 142 : 286-291
23. Griffiths AL, Sim D, Strauss B et al. Effect of high-dose fluticasone propionate on bone density and metabolism in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2004 ; 37 (2) : 116-121.

24. Kinberg KA, Hopp RJ, Bilven RE, Gallager JC. Bone mineral density in normal and asthmatic children. *J Allergy Immunol* 1994 ; 94 : 490-497.
25. Baraldi E, Bollini MC, de Marchi A, Zachello F. Effect of beclomethasone dippropionate on bone mineral content assessed by x-ray densitometry in asthmatic children : A longitudinal evaluation. *Eur Respir J* 1994 ; 7 : 710-714.
26. Blake GM, Fogelman I. Bone densitometry and the diagnosis of osteoporosis. *Seminars in Nuclear Medicine* 2001 ; XXXI (1) : 69-81.

NOUTĂŢI

ULTRASUNETELE FOCALIZATE CU INTENSITATE ÎNALTĂ ÎN TRATAMENTUL PACIENŢILOR CU HEPATOCARCINOAME

Arsenalul terapeutic neinvaziv pentru tumorile hepatice s-a diversificat în ultimile două decade, pornind de la injectarea intratumorală de alcool, la ablaţia cu microunde, laser, crioablaţie şi până la ablaţia prin radiofrecvenţa. Ultrasunetele focalizate cu intensitate mare (High Intensity Focalised Ultrasound - HIFU) constituie o metodă noninvazivă de ablaţie locală termică a tumorilor solide hepatice conform unui studiu recent efectuat în China (Institute of Ultrasound Engineering in Medicine of Chongqing) pe un lot de 55 pacienţi. Evaluarea preprocedurală a pacienţilor a fost efectuată de specialişti în chirurgia ficatului, oncologie şi radiologie intervenţională, stabilind indicaţia metodei în absenţa metastazelor extrahepatice, a unui indice Karnofsky mai mare sau egal cu 70%, pentru cirozele doar în stadiile A sau B (Child-Pugh) şi cu condiţia absenţei antecedentelor de encefalopatie hepatică. Evaluarea imagistică prin tomografie computerizată sau rezonanţă magnetica, dozarea alfa fetoproteinei si biopsia cu ac fin au fost efectuate atât pre- cat şi postprocedural. Tumorile tratate au avut dimensiuni cuprinse limite largi (între 4 şi 14 cm), numărul acestora variind între 1 şi 4, cele multiple fiind uni- sau bilobare. Majoritatea pacienţilor (51 din 55) au fost evaluaţi în prealabil în vederea unei rezecţii hepatice, fiind consideraţi neeligibili datorită stadiului avansat al leziunilor sau a localizărilor multiple. Cele 55 cazuri au fost incluse în stadiul II – T2,N0,M0 (15 cazuri) si stadiul III – T3,N1-2,M0 (40 cazuri). Majoritatea cazurilor (48 din 55) au prezentat tromboză tumorală şi/sau invazie a structurilor vasculare majore intrahepatice. 21 pacienţi au beneficiat în prealabil de chimioembolizare intraarterială hepatică. Tehnica aplicării HIFU necesită aparatură pentru ghidajul ecografic în timp real, traductori integraţi într-un sistem computerizat de orientare tridimensională şi sursa HIFU (0,8 MHz cu deschidere de 120 mm şi lungime maximă focală de 135 mm). Aplicarea HIFU pe o durată de 2 până la 8 ore (în funcţie de diametrul tumorii) se efectuează sub anestezie generală sau analgezie peridurală. Traductorii pentru diagnostic şi pentru aplicarea HIFU sunt înglobaţi într-un rezervor de apă degazeifiată ce se mulează pe pacient şi care asigură conductivitatea ultrasunetelor între sursă şi acesta. Eficacitatea asupra tumorii şi siguranţa aplicării metodei, coroborate cu efectele favorabile imediate şi tardive au condus la rezultate încurajatoare, comparabile cu ale celorlalte procedee neinvazive (crioterapia, radiofrecvenţa) în ceea ce priveşte volumul tumoral si supravieţuirea. Morbiditatea postprocedură este redusă (arsuri cutanate, alterări ale probelor funcţionale hepatice, durere, febră) ; toate modificările au fost total reversibile. Nu s-au înregistrat decese în relaţie cu procedura. Rezultatele studiului demonstreaza ca metoda este eficientă, sigură şi fezabilă şi recomandă procedeul in special cazurilor cu tumori hepatice în stadiul avansat care nu beneficiază de rezecţie. Tehnologia HIFU este în plină perioadă de dezvoltare şi aplicaţiile sale clinice sunt în continuare studiate. Studii randomizate multicentrice sunt în derulare în acest domeniu (Feng W et al. Extracorporeal high intensity focused ultrasound ablation in treatment of patients with large hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2004 ; 11 (12) : 1061-1069).

Fl. Grecu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 1

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE

ARTICOL ORIGINAL

PATOLOGIA DERMATOLOGICĂ IATROGENĂ LA PACIENŢII CU TRANSPLANT RENAL

Tatiana Ţăranu[1], A. Covic[2], Irina Buhăescu, Tr. Ţăranu[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
Spitalul Universitar C.F. Iaşi
1 Clinica Dermatologică
Facultatea de Medicină
Spitalul Clinic Universitar "Dr. C.I. Parhon"
2 Centrul de Dializă şi Transplant Renal

DRUG-INDUCED DERMATOLOGICAL PATHOLOGY IN RENAL TRANSPLANTATION PATIENTS (Abstract): The broad spectrum of muco-cutaneous manifestations of renal transplantation patients correlates mainly with immunosuppressive therapy. Our study refers to 56 patients with renal transplantation (29 women and 27 men) monitorized to the Dialysis and Renal Transplantation Center of Parhon University Hospital Iaşi from November 2000 till October 2003. The most frequent muco-cutaneous manifestations were: infectious complications in 18 cases (32.1%), gum hyperplasia in 14 cases(25%), acne in 11 cases (19.6%), skin hyperpigmentation in 7 cases (12.5%), oral candidiasis in 6 cases (10.7%), vascular fragility in 5 cases (8.9%), hypertrichosis in 5 cases (8.9%), itching in 3 cases (5.3%), facial erythrosis in 3 cases (5.3%), full-moon facies in 3 cases (5.3%). These manifestations, often with unclear pathogenesis, are dose-related and almost ineluctable.

Key words: RENAL TRANSPLANTATION, IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY, MUCO-CUTANEOUS MANIFESTATIONS

Spectrul de manifestări cutaneo-mucoase la pacienţii cu transplant renal este larg şi se corelează în special cu status-ul imunodeficitar indus iatrogen. Profilul acestor manifestări este uneori dificil de definit având în vedere virtuala asociere a reacţiilor adverse medicamentoase aproape imposibil de eludat, cu patologia cutaneo-mucoasă ce poate completa contextul morbid al nefropatiei în stadiul terminal.

Strategiile imunosupresive moderne în transplantul renal includ scheme terapeutice ce asociază glucocorticoizii (Prednison), ciclosporina A (Sandimun), cellcept, sirolimus (Rapamune) şi, din ce în ce mai rar, azathioprina (Imuran). De regulă sunt utilizate triple sau cvadruple asocieri, dozele terapeutice fiind individualizate şi ajustându-se funcţie de status-ul biologic general al pacientului şi nivelul ciclosporinemiei.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul a fost efectuat pe un lot de 56 de pacienţi cu transplant renal dintr-un total de 60 monitorizaţi clinic şi biologic periodic la Centrul de Dializă şi Transplant renal al Spitalului „Dr. C.I. Parhon" Iaşi din noiembrie 2000-octombrie 2003: 28 transplantaţi în acest centru şi 28 transplantaţi în alte centre universitare. La data efectuării studiului vârsta pacienţilor era cuprinsă între 15 şi 52 de ani (cu o medie de 31,7) iar sex ratio F/M -29/27. Intervalul de timp între momentul transplantului şi

cel al evaluării dermatologice a variat între 6 luni şi 7 ani şi 8 luni.

REZULTATE

Cele mai frecvente manifestări cutaneomucoase decelate la examenul clinic dermatologic au fost cele infecţioase: 18 cazuri (32,1%). Dintre acestea cele virale (9 cazuri-16%) au fost reprezentate de herpesul simplu recurent - 5 cazuri (8,9%) şi de veruci - 4 cazuri (7,1%); infecţiile fungice diagnosticate au fost pitiriazisul versicolor - 4 cazuri (7,1%) şi tinea corporis - 1 caz (1,7%), iar cele bacteriene au constatat în 5 cazuri (8,9%): impetigo contagios - 2 cazuri (3,5%), granulom piogenic - 1 caz (1,7%) şi paronichie cronică - 1 caz (1,7%) (fig. 1).

Pe locul secund în ordinea frecvenţei condiţiilor morbide dermatologice s-a situat hiperplazia gingivală - 14 cazuri (25%): moderată în 8 cazuri (14,2%), minoră în 5 cazuri (8,9%) şi pseudotumorală într-un caz (1,7%) (fig. 2). Leziunile de acnee au fost prezente în 11 cazuri (19,6 %). Cel mai adesea s-au corelat cu corticoterapia - 9 cazuri (16%), în restul cazurilor fiind probabil induse de Rapamune - 2 cazuri (3,5%). Cu o incidenţă apropiată a fost decelată alopecia difuză a scalpului - 10 cazuri (17,8%).

Alte modificări la nivelul pielii, membranelor mucoase şi fanerelor constatate la pacienţii cu transplant renal au fost reprezentate de:

- hiperpigmentări (7 cazuri - 12,5%): melanoza facială - 5 cazuri (8,9%) - şi melanodermia - 2 cazuri (3,5%);
- candidoze ale mucoasei orale - 6 cazuri (10,7 %): glosita eritematoasă – 4 cazuri (7,1%), candidoza pseudomembranoasă cronică - 1 caz (1,7%) (fig. 3) şi cheilita angulară - 1 caz (1,7%);
- fragilitate vasculară - 5 cazuri (8,9%): echimoze posttraumatice (3 cazuri – 5,3%) şi purpura Bateman (2 cazuri - 3,5%);
- hipertrichoză - 5 cazuri (8,9%): facială - 4 cazuri (7,1%) şi hirsutism - 1 caz (1,7%) (fig. 4);
- prurit generalizat sine materia - 3 cazuri (5,3%);
- eritroză facială - 3 cazuri (5,3%);
- facies în lună plină - 3 cazuri (5,3%);
- striae distensae (striae rubrae) - 2 cazuri (3,5%) (fig. 5);
- fragilitate unghială – 2 cazuri (3,5%);
- afte vulgare Mikulicz - 1 caz (1,7%);
- alopecie+ fragilitate +decolorarea părului – 1 caz (1,7%).

DISCUŢII

Patologia dermatologică la pacienţii cu transplant renal se corelează în principal cu terapia imunosupresivă. Glucocorticoizii acţionează în principal prin blocajul expresiei genice în celulele limfoide, inhi-

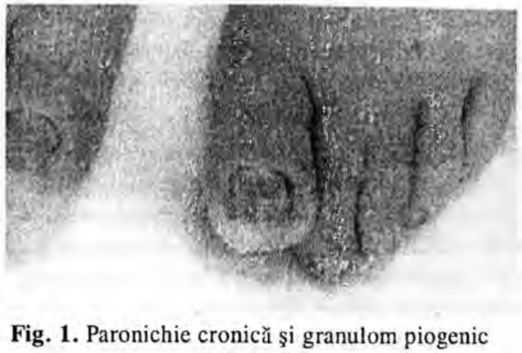


Fig. 1. Paronichie cronică şi granulom piogenic periunghial

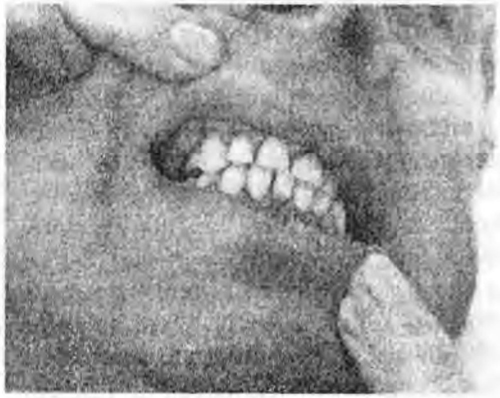


Fig.2. Hiperplazie gingivală pseudotumorală

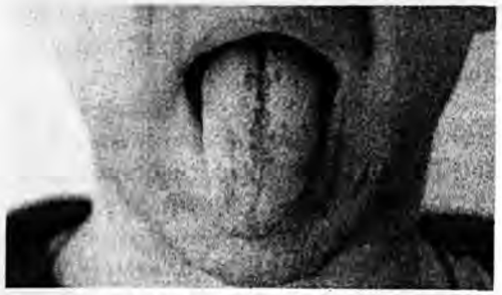


Fig. 3. Candidoză pseudomembranoasă cronică

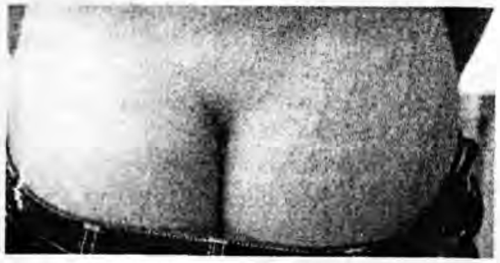


Fig. 5. Striae rubrae

barea proliferării celulelor T şi reducerea expresiei IL2 şi a receptorilor pentru IL2 şi pot produce modificări precum aspectul de facies în lună plină, acnee, eritroza facială, purpura Bateman, atrofia cutanată, striae rubrae (1,2). Ciclosporina, peptid fungic puternic imunosupresiv, constant prezentă ca şi glucocorticoizii în schemele terapeutice, blochează proliferarea celulelor T şi activarea macrofagelor dependentă de celulele T, precum şi activarea genică şi transcripţia IL2, IL3 şi IL4. Ea poate fi răspunzătoare de instalarea hipertrichozei sau alopeciei, a hiperpigmentării cutanate, a hiperplaziei glandelor sebacee şi de apariţia de chişti epidermici, dar mai ales de hiperplazia gingivală (1,2,3). Cellcept-ul (micofenolat mofetil) este un inhibitor necompetitiv al sintezei *de novo* a purinelor; el are acţiune antiproliferativă prin blocarea celulelor T şi B în faza S a ciclului celular. La nivel cutanat el poate determina prurit, neoplazii benigne şi maligne, infecţii micotice şi virale oportuniste (herpes simplu, herpes zoster, infecţii cu virus citomegal) (1,2,3).

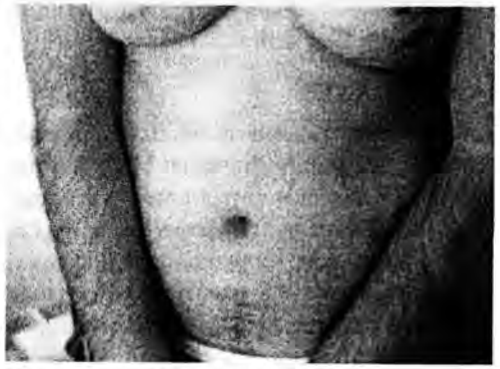


Fig. 4. Hirsutism

Sirolimus (Rapamune), agent din aceeaşi familie cu tacrolimusul, inhibă factorii de creştere ai celulelor T, previne progresia ciclului celular de la G1 la faza S, blochează proliferarea celulelor T ca răspuns la citokine; administrarea lui poate determina întârzierea cicatrizării plăgilor, acnee, exanteme diverse (1,2). Azathioprina (derivat nitroimidazolic al 6-mercaptopurinei) este un inhibitor al sintezei ARN şi ADN şi blochează sinteza de IL2 în culturile mixte de limfocite. La nivel cutaneo-mucos poate determina cel mai frecvent fragilizarea firelor de păr, alopecie şi ulceraţii orale.

Alte terapii de fond la pacienţii cu transplant renal ce se pot solda cu efecte adverse la nivel cutaneo-mucos sunt: antihipertensivele din grupa inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (ce pot induce exanteme, prurit, afte, urticarie+/- angioedem), din grupa blocanţilor canalelor de calciu (potenţiali inductori de prurit şi hiperplazie gingivală) sau betablocantelor cardioselective (care pot determina exanteme, dermatite psoriaziforme); antianginoasele din grupa izosorbid-dinitraţilor (ce pot fi cauza rash-ului postingestie); calcitriolul şi alfaD3, agenţi terapeutici ce favorizează absorbţia calciului şi reglează mineralizarea osoasă şi pot uneori determină calcificări ale ţesuturilor moi.

Deşi nu au fost decelate leziuni proliferative la lotul de pacienţi evaluat dermatologic trebuie amintit riscul dezvoltării leziunilor maligne de tipul carcinoamelor şi limfoamelor corelat cu administrarea ciclosporinei A, cellcept-ului şi azathioprinei. Parte din manifestările dermatologice amintite mai sus se pot regăsi în perioada anterioară transplantului în condiţiile hemodializei sau dializei peritoneale. Astfel, pacienţii dializaţi cronic pot prezenta prurit (atribuit creşterii concentraţiei calciului în plexurile papilelor dermului, creşterii nivelului plasmatic al parathormonului, xerozei tegumentare, polineuropatiei uremice etc.), manifestări alergice de tip vasculitic, calcinoză cutanată, xerodermie şi dermatite ichtioziforme, acnee de dializă, semne clinice de îmbătrânire precoce, dermatoze precanceroase, modificări ale fanerelor (4). La toate aceste posibile circumstanţe etiopatogenice trebuie adăugate şi alte comorbidităţi cu impact asupra stării de sănătate cutaneo-mucoasă, cum ar fi: diabetul zaharat (prezent în cazuistica noastră la 2 pacienţi), hepatopatiile cronice cu VHB - decelate în 2 cazuri - şi cu VHC - 1 caz.

CONCLUZII

Aspectul şi durata evoluţiei modificărilor pielii, mucoaselor şi fanerelor sunt evident doză dependente. Supravegherea lor ar trebui sa fie constantă iar mijloacele terapeutice ar trebui selectate atent după evaluarea balanţei beneficiu-risc.

BIBLIOGRAFIE

1. Kahan B, Ponticelli C. Skin complications. In: *Principles and Practice of Renal Transplantation*. London: Martin Dunitz Ltd, 2000, 667-692.
2. Sommerer C, Morath C, Andrassy J, Zeier M. The long term consequences of living-related or unrelated liver donation. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: S45-S47.
3. Pătraşcu V, Moţa E, Moţa M. Patologia cutaneo-mucoasă la bolnavii cu transplant renal. Studiu pe 17 cazuri. *Dermatovenerologie* 2003; 48 (1): 15-20.
4. Ţăranu Tr, Ţăranu T. Manifestările cutanate şi mucoase legate de sindromul uremic. In: *Dializa peritoneală - studiu anatomo-clinic*. Iaşi: Ed. BIT, 1999, 89-94.

NOUTĂŢI

ABORDAREA ACTUALĂ A PORFIRIILOR

Şapte forme diferite de porfirie alcătuiesc un grup de tulburări metabolice moştenite, fiecare rezultând dintr-o deficienţă parţială a unei enzime specifice din lanţul biosintezei hem-ului. Din punct de vedere clinic, primele trei entităţi ca importanţă sunt atacurile de porfirie acută şi simptomele cutanate acute şi cronice. Porfiriile sunt rare şi uneori nediagnosticate deoarece numeroase simptome şi semne clinice mimează alte boli. Odată ce porfiria este suspectată, investigaţiile biochimice identifică uşor porfirinele şi precursorii lor în sânge, urină sau materii fecale. Screening-ul mutaţiilor genetice poate fi făcut în faza de boală inaparentă. Mecanismele patogene şi manifestările clinice sunt diferite pentru fiecare tip de porfirie şi cele mai multe impun o abordare terapeutică specifică. O diagnosticare precoce şi cunoaşterea factorilor favorizanţi pot diminua rata mortalităţii şi previn atacurile ulerioare printre pacienţii cu porfirie acută, deci screening-ul mutaţional este recomandat pentru toţi membrii familiei acestora (Kaupinen R. Porphyrias. *Lancet* 2005; 365: 241252).

F.D. Petrariu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 1

INFLUENŢA ANTRENAMENTULUI FIZIC RECUPERATOR PE TERMEN MEDIU ASUPRA UNOR ANTIOXIDANŢI NEENZIMATICI DE STRES OXIDATIV ÎN HTA MODERATĂ

Luminiţa Jerca[1], Silvia Chiriac[2], Oltiţa Putină Jerca[2], Corina Dima Cozma[2]
Irina Constantinescu[1], Şt. Chiriac[1], Nastasia Gheorghiţă[1], G.I. Pandele[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Biochimie
2 Clinica a VI-a Medicală

THE INFLUENCE OF MEDIUM TERM PHYSICAL TRAINING ON SOME NON-ENZYME ANTIOXIDANTS OF OXIDATIVE STRESS, IN MODERATE HYPERTENSION (Abstract): A group of patients with moderate hypertension (149-150/90-99 mm Hg) performed physical exercise for 3 months; we determined the oxidative stress in blood samples, by calculating the level of some biochemical markers, nonenzyme antioxidants, glutathione (GSH), total -SH groups (G-STH), nonprotein -SH groups (G-SHNP), their G-SHT/G-SHNP ratio, uric acid, malondialdehide (MDA) and comparing the results with the values obtained from a group of healthy subjects. We found an increased oxidative stress at the HTA patients, with initial (Vi) decreasing values of GSH and uric acid, and with higher values of MDA. After the 3 months (Vf) of physical training, the oxidative stress improved, with increasing GSH, uric acid and decreasing MDA, compared to normal subjects. The initial values of G-SHT, G-SHNP and their ratio, increased, but decreased after 3 months, with an inverse aspect to GSH. The clinical study proved that after 3 months of physical exercise, there wasn't any increased oxidative stress at the HTA patients; however, the oxidative stress is present, proved by the values of MDA, significantly higher compared to the normal subjects.

Key words: OXIDATIVE STRESS, HYPERTENSION, NONENZYMATIC ANTIOXIDANTS

H. Sies, în 1991, relevă faptul că dezechilibrul între producţia de radicali liberi ai O_2, potenţiali toxici, cum ar fi anionul superoxid ($O_2^{\cdot -}$), oxigenul singlet ($^1O_2$), peroxidul de hidrogen (H_2O_2), radicalul hidroxil (OH·) şi oxidul nitric (NO·) şi capacitatea organismului de a-i epura, evidenţiată prin creşterea unor antioxidanţi enzimatici (SOD, CAT. GPx) şi neenzimatici (GSH, acidul uric, vitaminele C, E, beta-carotenii etc.), stă la originea stresului oxidativ celular (SO), prejudiciant (1,2).

Stresul oxidativ este strâns corelat, printre altele, cu procesele de îmbătrânire, bolile neoplazice, cardiovasculare (HTA, cardiopatia ischemică, ateroscleroza, dislipidemiile), diabetul zaharat şi bolile inflamatorii cronice (3).

În prezent, este unanim recunoscut (1) faptul că tripeptidul-tiol GSH-ul, antioxidant celular, este o verigă importantă a mecanismelor de apărare antistres. El ecranează acţiunea unei variate game de specii radicalice reactive (ROS), toxice şi prejudiciante, ce apar în numeroase stări patologice, deja menţionate, şi care implică reacţii ale peroxidării lipidice, la nivel membranar (4,5,6). Aceste reacţii pot fi puse în evidenţă prin dozarea markerului biochimic al peroxidării lipidice, malondialdehida (MDA), în mediul respectiv.

Davies et al. (7) au demonstrat, prin spectroscopie în RMN, în studii pe şobolani care au efectuat antrenament fizic de rezistenţă la covorul rulant, o creştere de 2-3 ori a concentraţiei R.L., la nivelul muşchilor scheletici şi în ficat.

Alţi cercetători (8,9,10), pornind de la efectele benefice ale antrenamentului fizic, la om şi animal, au arătat că acesta induce o protecţie antioxidantă, ce determină o scădere a stresului oxidativ. S-a demonstrat astfel că numai subiecţii neantrenaţi şi exerciţiile fizice intense generează stres oxidativ, în timp ce la subiecţii antrenaţi se produce o atenuare a acestuia datorită creşterii nivelului compuşilor cu rol antioxidant (11,12,13).

Astfel, literatura de specialitate relevă în totalitate că practicarea exerciţiilor fizice de intensitate moderată, în mod regulat, are efecte protectoare, atenuând stresul oxidativ apărut ca urmare a unor eforturi fizice nedozate, întâmplătoare şi de intensitate ridicată (8,9,13,10).

Bazându-ne pe aceste date, am întreprins un studiu care a urmărit:

- Aprecierea statusului oxidativ la un grup de 20 pacienţi cu HTA moderată, comparativ cu un lot martor, format din 20 subiecţi consideraţi clinic normali.
- Evaluarea efectelor antrenamentului fizic pe termen mediu (3 luni) asupra SO, la grupul de pacienţi cu HTA moderată, prin determinarea în dinamică a nivelului unor markeri biochimici neenzimatici în apărarea antioxidativă (GSH, MDA, acid uric).

MATERIAL ŞI METODĂ

Subiecţii studiaţi

Au fost investigate două grupe de subiecţi (12):

- una reprezentată de 20 subiecţi normali, voluntari, din cadrul Centrului de Recoltare şi Prelucrare a Sângelui Iaşi;
- o altă grupă formată din 20 pacienţi cu HTA uşoară (140-159/90-99 mmHg) care au urmat timp de trei luni un program de antrenament fizic moderat (sala de gimnastică a Clinicii Medicale a Spitalului de Recuperare, Iaşi), cu o frecvenţă de 3-5 zile/săptămână, sub supraveghere medicală de specialitate, fără tratament farmacologic.

Şedinţa de antrenament a cuprins un program de "încălzire", de 5-10 minute, pentru creşterea mobilităţii şi flexibilităţii articulare, urmată de antrenamentul propriu-zis, de rezistenţă, de 20-35 minute, la cicloergometru, la o frecvenţă cardiacă de 50-75% din cea înregistrată la testarea de efort. În final s-au efectuat 5-10 minute de exerciţii uşoare şi 10 minute odihnă. Au fost monitorizaţi o serie de parametri de antrenament, printre care frecvenţa cardiacă şi tensiunea arterială iniţială, maximă şi finală.

Antrenamentul a fost individualizat, crescându-se progresiv intensitatea şi durata efortului, la pacienţii neantrenaţi, vârstnici sau obezi.

TABELUL I

Valorile iniţiale şi finale ale parametrilor enzimatici antioxidanţi comparativ cu ale martorilor

Parametrul	**Valoare iniţială (V_i)**	**Valoare finală (V_f)**	**Valoarea P între V_i şi V_f**	**Martori**
GSH (γ x 10^{-2}/g Hb)	28,42 ± 4,13	36,16 ± 3,43	0,0002	63,16±20,71
Acid uric (g‰)	3,92 ± 0,7	4,21 ± 0,45	NS	4,35 ± 0,34
MDA (μmoli/g Hb)	1,97 ± 0,47	1,68 ± 0,02	<0,050	1,49 ± 0,54
-SHT (γ/g Hb x 10^{-2})	0,756±0,0845	0,646±0,0366	<0,001	0,516±0,076
-SHNP (γ/g Hb x 10^{-2})	0,0306±0,004	0,0278±0,002	<0,001	0,0643±0,015
-SHT/ -SHNP	25,03±3,02	23,49±1,84	<0,002	8,025±5,22

Parametrii biochimici investigaţi

Investigaţiile biochimice au urmărit statusul oxidativ al sângelui prin determinarea unor parametri ce au intrat în repertoriul biomarkerilor de stres oxidativ.

Antioxidanţi neenzimatici:

- Glutationul (GSH) redus (metoda J. Sedlak) (14)
- Acidul uric (metoda Ministerului Sănătăţii) (15)
- SHT (grupe -SH totale) (14)
- SHNP (grupe -SH neproteice) (14)

Markeri ai peroxidării lipidice şi prezenţei radicalilor liberi:

- Malondialdehida (MDA) (metoda K. Yagy), compus tiobarbituric reactiv (TBARS) (16)

Datele au fost interpretate în urma prelucrării statistice, în program EPI/INFO şi EXCEL.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Valorile iniţiale şi finale ale parametrilor antioxidanţi neenzimatici studiaţi (tab. I) au fost comparate cu nivelul lotului martor, format din subiecţi clinic normali, obţinându-se date relevante pentru exacerbarea sau stoparea stresului oxidativ la pacienţii ce au efectuat antrenament fizic.

Funcţiile majore ale GSH-ului şi implicarea sa în numeroase afecţiuni motivează frecventa sa utilizare ca biomarker de stres oxidativ (9,10,1). În afara rolului său antioxidant, GSH-ul intervine în detoxifierea xenobioticelor electrofile, modularea reglării redox a transducţiei unui semnal, stocarea şi transportul cisteinei, reglarea proliferării celulare, sinteza deoxiribonucleotidelor, reglarea sistemului imun, reglarea metabolismului leucotrienelor şi prostaglandinelor (2). Ca moleculă antioxidantă, GSH-ul poate acţiona fie în prezenţa glutation peroxidazei (GPx), reducând H_2O_2 şi peroxizii lipidici la apă şi glutation oxidat (GSSG), fie poate reacţiona direct cu ROS, formând iniţial un radical (GS), care se va transforma apoi în GSSG (6).

La pacienţii cu HTA uşoară, valoarea iniţială (V_i) a fost semnificativ scăzută ($P<0,0001$), faţă de martori (fig. 1), dar după trei luni creşte semnificativ ($P=0,0002$), rămânând încă semnificativ mai mică faţă de martori. Aceasta denotă că stresul oxidativ este încă prezent, iar practicarea exerciţiilor fizice trebuie să se efectueze un timp mai îndelungat pentru ca valoarea sa să se apropie cât mai mult de normali.

Leeuwenburgh et al. (13) au arătat că antrenamentul fizic a determinat, la şobolanii antrenaţi, o creştere cu 33% a GSH-ului. În cazul nostru, creşterea valorii GSH-ului este benefică şi se corelează cu scăderea MDA (fig. 3) şi cu creşterea valorii acidului uric, care se apropie de valoarea normală, după cele trei luni (V_f) (fig. 4).

Indiferent de profilul celular care poate influenţa amploarea modificărilor în activitatea GSH-ului, scăderea iniţială a conţinutului de GSH (V_I), poate avea mai multe cauze: consumul oxidativ sau neoxidativ, în încercarea de a neutraliza speciile oxidate produse de celule; reducerea capacităţii de regenerare a GSH-ului, datorită diminuării activităţii GSH-reductazei NADPH-dependentă sau compromiterii sintezei sale.

Oxidul nitric (NO·), mai exact peroxinitritul ($ONOO^-$), rezultat din NO· + $O_2^{·-}$, nitrozilează uşor tiolii (17), cât şi aminele secunadre, în condiţii fiziologice. Excesul de $ONOO^-$ poate oxida GSH-ul la disulfura sa, aşa după cum se petrece cu GSH-ul extracelular. Datele din literatură dovedesc faptul că NO· reacţionează cu tiolii, pentru a forma intermediari bioactivi şi stabili, cum ar fi S-NO-GSH (18), cu o mare capacitate de combinare cu anionul superoxid ($O_2^{·-}$), format prin sistemul NADPH-oxidazic.

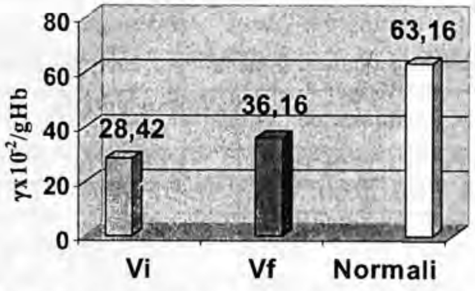
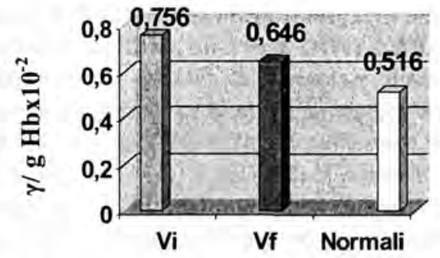
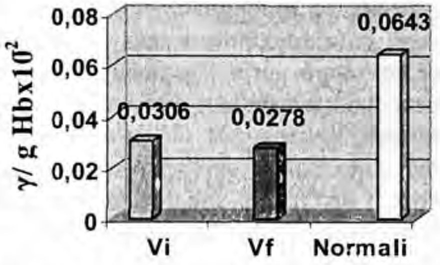


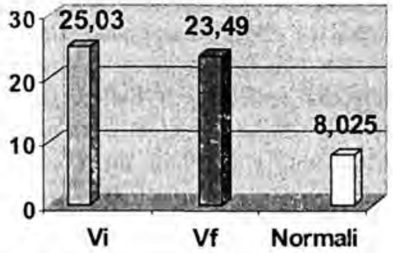
Fig. 1. Valorile iniţiale (Vi) şi finale (Vf) ale GSH, în sânge, comparativ cu normalii



-SHT



-SHNP



-SHT/-SHNP

Fig. 2. Valorile grupelor -SH totale (-SHT), neproteice (-SHNP) şi raportul lor în sânge comparativ cu normalii

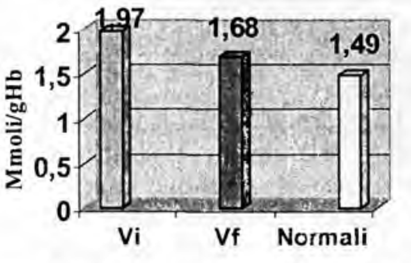


Fig. 3. Valorile iniţiale şi finale ale MDA, comparativ cu normalii

Datele noastre pledează în favoarea formării iniţiale (V_i) a intermediarului bioactiv S-NO-GSH, ce are ca rezultat o scădere semnificativ statistică a activităţii GSH-ului, comparativ cu normalii. NO, sub această formă, este mai puţin reactiv cu O_2 şi $O_2^{·-}$, reducând probabilitatea formării $ONOO^-$ toxic.

Valoarea uşor crescută a grupelor -SH totale, (proteice şi neproteice) (SHT), la momentul iniţial (V_i) şi după trei luni (V_f), comparativ cu normalii, ar putea fi pusă pe seama creşterii altor compuşi cu grupe -SH, ca o contracarare faţă de scăderea GSH-ului în momentul respectiv. Valoarea -SHT, după trei luni, tinde spre limite normale (fig. 2). Acelaşi aspect îl au şi curbele valorilor grupelor -SH neproteice (-SHNP), cu deosebirea că valorile normalilor sunt semnificativ crescute. Acelaşi aspect îl are şi valoarea raportului -SHT/-SHNP, comparativ cu normalii. Calcularea acestui raport pare să fie un semnal al prezenţei stresului oxidativ, la nivel sangvin, în condiţiile menţionate.

Ca marker al peroxidării lipidice, s-au determinat în dinamică valorile iniţiale (V_i) şi, după trei luni, valorile finale (V_f) ale malondialdehidei (MDA), care sunt semnificativ crescute la pacienţii cu HTA uşoară, comparativ cu martorii (fig. 3). Aceasta indică în mod cert prezenţa stresului oxidativ celular. Ca urmare a practicării exerciţiilor fizice, timp de trei luni, valoarea MDA s-a redus cu aproximativ 15%. Deşi scăderea MDA nu este deosebită, este totuşi statistic semnificativă ($P=0,05$), demonstrând existenţa stresului oxidativ. Valorile finale ră-

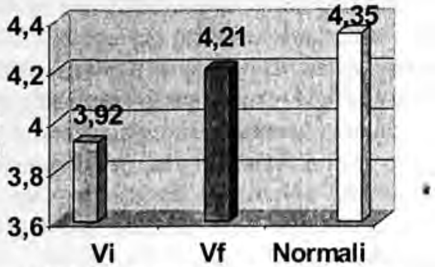


Fig. 4. Valorile iniţiale şi finale ale acidului uric, comparativ cu normalii

mân superioare martorilor, sugerând că este necesară o perioadă mai lungă de antrenament pentru a se obţine o normalizare a valorile MDA.

Nesincronizarea valorilor MDA cu cele ale GSH-ului ar fi în concordanţă cu ideea acreditată de unii autori (19), că peroxidarea crescută se datorează depleţiei de GSH, constatată şi de noi. Scăderea MDA, după trei luni, s-ar putea datora fie diminuării peroxizilor lipidici în urma antrenamentului fizic regulat (13), fie datorită angajării MDA în reacţii cu grupele -SH din proteine, cu formarea unor baze Schiff (20).

Acidul uric (fig. 4) este produsul final al metabolismului bazelor purinice la om, rezultând prin acţiunea, în două etape, a xantin-oxidazei asupra hipoxantinei. Ca antioxidant, el poate acţiona direct ca scavenger al speciilor reactive derivate din O_2, sau cu radicalii liberi proveniţi din peroxidarea lipidică, formând compuşi cu reactivitate mai slabă.

În condiţiile noastre experimentale, acidul uric prezintă o valoare iniţială (V_i) semnificativ scăzută ($P < 0,05$), faţă de martori, crescând nesemnificativ, după trei luni de antrenament fizic.

Faptul că acidul uric are un rol antioxidant, este demonstrat şi de observaţia că valorile MDA şi ale acidului variază invers proporţional.

Studii experimentale efectuate pe şobolani (8,13) au demonstrat că antrenamentul fizic determină o creştere a sintezei endoteliale a oxidului nitric (eNOS). NOS mitocondrială şi NO· joacă un rol major în metabolismul oxidativ, iar NO· şi $O_2^{\cdot -}$ reacţionează pentru a produce un foarte activ oxidant, peroxinitritul ($ONOO^-$). Acesta şi alţi intermediari reactivi ai O_2 ($O_2^{\cdot -}$, OH·, H_2O_2), constituie o sursă potenţială de oxidanţi prejudicianţi, ce apar în timpul exerciţiilor fizice intense la persoanele neantrenate.

Hambrecht et al. (21) au demonstrat, într-un studiu randomizat efectuat pe 19 pacienţi cu cardiopatie ischemică cronică, faptul că după patru săptămâni de antrenament fizic, s-a obţinut o atenuare a vasoconstricţiei coronariene mediate de acetilcolină. S-a obţinut, de asemenea, o îmbunătăţire a disfuncţiei endoteliale prin creşterea producţiei/eliberării sau prin scăderea degradării extracelulare a NO·.

Aceleaşi rezultate s-au obţinut şi la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi disfuncţie endotelială. Deşi fondul patogenic este diferit, mecanismele prin care exerciţiul fizic determină ameliorarea disfuncţiei endoteliale sunt similare şi se bazează pe creşterea concentraţiei endoteliale de NO·.

CONCLUZII

Exerciţiile fizice intense determină, la subiecţii neantrenaţi, o creştere semnificativă a stresului oxidativ, pus în evidenţă prin modificarea nivelului markerilor neenzimatici studiaţi.

Studiul demonstrează în mod cert că, după un antrenament fizic pe termen mediu (trei luni), nu se produce o creştere accentuată a stresului oxidativ, comparativ cu normalii.

La pacienţii cu HTA moderată stresul oxidativ este crescut, evidenţiat prin valorile scăzute ale GSH-ului şi acidului uric, dar după trei luni aceste valori cresc semnificativ, având o tendinţă de normalizare.

Valorile grupelor -SH totale (SHT), grupelor -SH neproteice (SHNP) şi raportul

lor (SHT/SHNP) cresc iniţial, apoi scad după trei luni (V_f), având aspect invers faţă de GSH, comparativ cu normalii.

Valorile MDA, care exprimă peroxidarea lipidică, au crescut iniţial, au scăzut apoi după trei luni de antrenament, dar au rămas superioare normalilor, demonstrând în mod cert că stresul oxidativ este încă prezent la pacienţii studiaţi.

Antrenamentul fizic de durată medie poate contracara totuşi stresul oxidativ, prin creşterea markerilor neenzimatici specifici şi reducerea producţiei de oxidanţi şi radicali liberi, prejudicianţi.

BIBLIOGRAFIE

1. Sies H. Strategies of antioxidant defense. *Eur J Biochem* 1993 ; 215 : 213-219.
2. Sohal RS. Orr WC. Relationship between antioxidants, prooxidants and the aging process. *Ann NY Acad Sci* 1992 ; 663 : 74-84.
3. Aust SD, Swingen BA. Reactive oxygen intermediates and liver injury. *Free Rad Biol Med* 1998 ; 5 : 121-126.
4. Harding JJ, Blakytny R, Ganea E. Glutathione in disease. In : *Biochemical Society Transactions* 1996 ; 24 : 881-884.
5. Richie JP. Blood GSH concentrations in a large-scale human study. *Clin Chem* 1996 ; 42 : 64-70.
6. Sastre J, Pallardo FV, Vina J. Glutathione, oxidative stress and aging. *Age* 1996 ; 19 : 129-139.
7. Davies MG, Fulton GJ et al. Clinical biology of NO. *Br J Surg* 1995 ; 82 : 1598-1605.
8. Atalay M, Seene T et al. Skeletal muscle and heart antioxidant defences in response to spring training. *Acta Physiol Scand* 1996 ; 158 : 129-134.
9. Atalay M, Laaksonen D. Diabetes, oxidative stress and physical exercise. *J Sports Med* 2002 ; 1 : 1-14.
10. Sen CK. Oxidants and antioxidant in exercise. *J Appl Physiol* 1995 ; 79 : 675-686.
11. Chintanadilok J, Lowenthal D. Exercise in treating hypertension. *Phys Sports Med* 2002 ; 30-37.
12. Chiriac S, Jerca L et al. Evaluarea stresului oxidativ şi antioxidanţilor enzimatici în antrenamentul fizic recuperator pe termen mediu al HTA moderate. *Rev Med Chir* 2004 ; 108 (1) : 74-78.
13. Leeuwenburgh C, Heinecke JW. Oxidative Stress and Antioxidants in Exercise. *Curr Med Chem* 2001 ; 8 : 829-838.
14. Sedlak J, Lindsey RM. Estimation of total protein-bound and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Anal Biochem* 1968 ; 25 : 192-205.
15. *** Ministerul Sănătăţii, Academia de Ştiinţe Medicale. *Metode curente pentru analize de laborator clinic*. Bucureşti : Ed. Medicală, 1982, 164-165.
16. Yagy K. Lipid peroxides and human disease. *Chem Phys Lipids* 1987 ; 47 : 351-355.
17. Barry Al. The role of NO in hepatic metabolism. *Nutrition* 1998 ; 14 : 376-390.
18. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991 ; 43 : 109-142.
19. Reed DJ, Farris MW. Glutathione depletion and susceptibility of the oxidative stress. *Pharmacol Rev* 1984 ; 36 : 25S-33S.
20. Haberland A, Rootwelt T et al. Modulation of xantin oxidase/xantin-DH ratio, by reaction of MDA with NH_2-groups. *Eur J Clin Biochem* 1994 ; 32 : 267-272.
21. Hambrecht R. Regular physical exercise corrects endothelyal disfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1998 ; 98 : 2709-2715.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 1

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE

CAZURI CLINICE

AMILOIDOZA CARDIACĂ. PREZENTARE DE CAZ

Doina Butcovan[1], Cătălina Arsenescu[2], Dana Pintilie[3],
E. Dabija[2], Anca Dabija[2], G.I.M. Georgescu[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Morfopatologie
3 Disciplina de Anatomie
2 Centrul de Cardiologie Iaşi

CARDIAC AMYLOIDOSIS. A CASE REPORT (Abstract): The paper evidentiates the morphoclinical picture in cardiac amyloidosis to a 50 years old man admitted at Iasi Cardiology Center with progressive chronic cardiac failure, the patient having recent history of restrictive cardiomyopathy. It was made a complete cardiovascular evaluation including the right cardiac catheterization for endomyocardial biopsy. The byopsic specimens were fixed in buffered 10 % formalin, followed by routine paraffin embedding, and were stained with haematoxylin-eosin, elastic Van Gieson and sulphated blue Alcian for amyloid evaluation. The amyloid deposits were evidentiated in the interstitium and into vascular walls of the biopsy, pointing the importance of the morphological exam for amyloidosis diagnosis. **Key words**: AMYLOIDOSIS, MYOCARDIAL ENDOBIOPSY

În amiloidoză, proteinele fibrilare produse în exces sunt depozitate în diferite organe şi înlocuiesc lent ţesutul normal. Amiloidoza cardiacă (AC) este o afecţiune cauzată de depozite de proteine anormale în ţesutul miocardic, cu alterarea funcţiei cardiace. Depozitele sunt larg spaţiate, dar atunci când se produc subendocardic există riscul alterării ţesutului de conducere şi apariţiei aritmiilor (AR). Este adesea o trăsătură incidentală post mortem la pacienţii vârstnici, astfel că peste 50% din pacienţii peste 70 de ani au amiloidoză cardiacă (1). AC se produce obişnuit în amiloidoza primară, acompaniind mielomul multiplu, cu producerea în exces a unui anumit tip de proteină, care este depozitată în cord şi în alte organe, cum ar fi rinichiul, determinând deteriorarea funcţiei organelor afectate. AC se produce mai rar în amiloidoza secundară, asociată frecvent cu afecţiuni inflamatorii cronice.

Tabloul clinic în AC este variat şi constă frecvent din insuficienţă cardiacă (IC), cardiomiopatie restrictivă (CMR), pericardită cronică constrictivă (PCC), fibrilaţie atrială sau aritmii ventriculare, boala nodulului sinusal (SSS) sau boala simptomatică a sistemului de conducere cardiac. AC se întâlneşte mai frecvent la bărbaţi decât la femei, la care examenul clinic poate indica o cardiomegalie, iar echocardiografia poate evalua grosimea peretelui cardiac şi poate aprecia textura neobişnuită a muşchiului cardiac sau a endocardului (2). Numai biopsia miocardiacă, care relevă amiloidul, confirmă diagnosticul (3).

Numeroşi specialişti (3,4) apreciază că nu este un tratament în AC. Activitatea fizică poate continua cât timp pacientul o poate tolera. Restricţiile dietei variază cu extensia IC. Unii pacienţi beneficiază de chimioterapie sau prednison. Un pacemaker este necesar dacă există implicarea simptomatică a sistemului de conducere. Când funcţia inimii este afectată se indică transplantul cardiac, numai la pacienţii cu amiloidoză secundară şi nu la pacienţii cu amiloidoză primară (5). Este evident că AC este o condiţie cronică progresivă. Se estimează că pentru amiloidoza primară, rata de supravieţuire medie este de 2 ani (6).

PREZENTAREA CAZULUI

Prezentăm un caz de amiloidoză cardiacă, demonstrată la examenul histologic al puncţiei endobiopsie miocardică, evaluată prin coloraţii de rutină hematoxilin eozină (HE) şi elastic van-Gieson (EVG) şi confirmată prin coloraţii speciale pentru screeningul materialului amiloid, albastru alcian sulfatat (AAS).

Studiul morfologic al endobiopsiei miocardice (EBM) a relevat pe coloraţii de rutină aspecte histologice sugestive pentru disgnosticul de AC. Coloraţia specială pentru amiloid, AAS, a confirmat amiloidul ca fiind materialul de depozit intramiocardic.

Evaluarea cardiacă a bolnavului nu a evidenţiat o patologie sistemică asociată la CMR. Examenul electrocardiografic a relevat o suprasolicitare a ventriculului drept iar radiografia toracică a arătat o cardiomegalie moderată, calcificări în proiecţia pericardului şi revărsat pleural drept. Echocardiografia a evidenţiat o hipertrofie ventriculară stângă şi dreaptă, dilatarea cavităţilor atriale şi îngroşarea valvulei mitrale şi tricuspide, dar cu păstrarea mobilităţii normale a acestora. Deci, aspectul echocardiografic a fost sugestiv pentru o CMR prin infiltrare miocardică (posibil în amiloidoză) şi pericardită exudativ-constrictivă. Celelalte examene paraclinice şi de laborator nu au relevat aspecte patologice semnificative care ar putea fi luate în considerare pentru explicarea amiloidozei.

Cateterismul cardiac drept, prin abordul venei femurale drepte, a permis efectuarea unei endobiopsii miocardice, prin care s-au recoltat 3 fragmente endomiocardice din septul interventricular, obţinându-se 3 fragmente biopsice adecvate ce au evidenţiat un endocard cu aspect normal, un miocard cu arhitectură păstrată constituit din arii miocitare cu leziuni de degenerescenţă vacuolară şi distrucţie miofibrilară de cauză ischemică, arii cu miocite atrofiate şi rare miocite hipertrofiate şi arii interstiţiale mult lărgite prin depozite de material eozinofil cu dispoziţie pericelulară (fig. 1 - HE); unele vase mici intramiocardice au prezentat un perete îngroşat, prin depozite de material omogen (fig. 2 - HE). Coloraţia specială pentru amiloid, AAS, a confirmat amiloidul ca fiind materialul de depozit intramiocardic, vascular şi interstiţial (fig. 3, 4 - AAS).

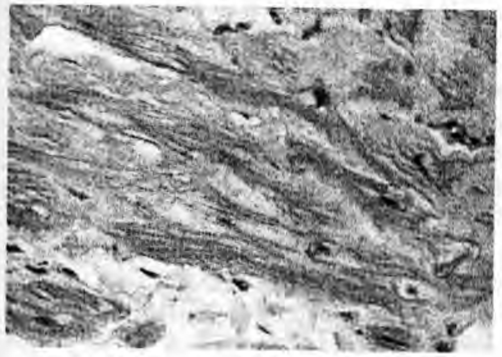


Fig. 1. Depozite interstiţiale perimiocitare de material omogen (HE x20)

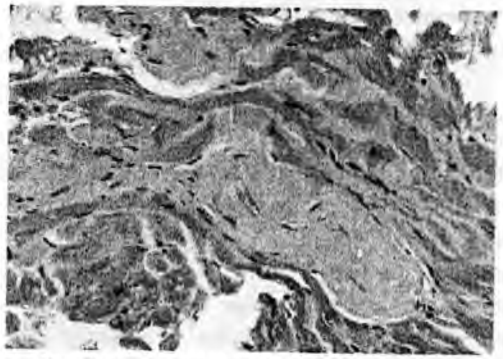


Fig. 2. Artere mici cu îngroşarea marcată a pereţilor (HE x40)

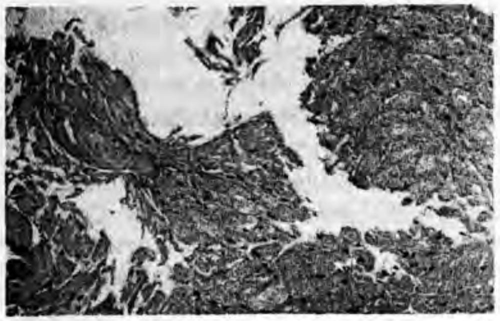


Fig. 3. Depozite de amiloid interstiţiale şi vasculare (AAS x10)

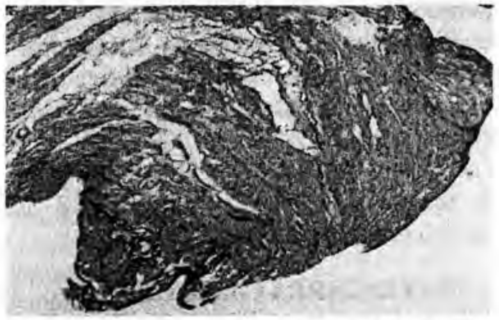


Fig. 4. Depozite de amiloid interstiţiale (AAS x10)

Într-adevăr, diagnosticul AC, suspicionat de examenul echocardiografic, a fost confirmat de examenul histologic al EBM, care a susţinut diagnosticul cert de amiloidoză cardiacă, fără a se putea stabili o relaţie cauzală şi tipul amiloidozei, aceasta necesitând studii imunhistochimice ample.

Cazul studiat a prezentat la internare CMR, PCC şi ICC. Virmani (7) a constatat că amiloidoza cardiacă este mai frecventă la bărbat decât la femeie şi a fost, adesea, o trăsătură incidentală post mortem la vârstnici. Noi am observat că tabloul clinic asociat a corespuns cu cel descris şi de alţi autori (6,7), şi a constat din cardiomegalie, revărsat pericardic şi pleural, hepatomegalie şi distensia venelor jugulare. Symmers (8) a completat tabloul clinic cu diferite complicaţii asociate, rezultând un tablou clinic mai extensiv reprezentat de ICC, boala SSS, boala simptomatică a sistemului de conducere cardiac şi hipotensiunea ortostatică.

În conformitate cu Olsen (9), adesea diagnosticul AC este sugerat de investigaţiile efectuate, dar confirmarea este adusă numai de examenul histologic. Astfel, ECG a relevat tulburări de conducere minore, echocardiografia a evidenţiat grosimea crescută a peretelui cardiac şi abilitatea scăzută a inimii de umplere şi evacuare a sângelui, şi de asemeni, a apreciat textura neobişnuită a muşchiului cardiac şi endocardului, iar studiile imagistice toracice efectuate au adus date suplimentare privind complicaţiile asociate AC.

Endobiopsia miocardică, recomandată de patologişti de renume (10,11), a fost esenţială în stabilirea certă a diagnosticului, prin relevarea amiloidului.

Morfologic, Waller (10) a observat că în cele două tipuri majore de AC, primară şi secundară, distribuţia amiloidului diferă oarecum. Astfel, în amiloidoza tip AL, depozitele de amiloid au fost evidenţiate în endocard şi valve cardiace, în artere mici intramiocardice cu îngroşarea marcată a pereţilor arteriali (medie şi adventice), şi interstiţial în jurul miocitelor individuale, cu producerea de modificări ischemice în jurul vaselor afectate (fibroză interstiţială şi degenerarea miocitelor). În amiloidoza tip AA, depozitele de amiloid s-au observat în capilare şi arteriole, cu îngroşarea circumferenţială a pereţilor cu depozite ce tind să se extindă în interstiţiu în jurul MB, şi direct în interstiţiu, sub formă de leziuni nodulare, ce tind să înlocuiască miocitele. În cazul nostru, distribuţia depozitelor corespunde unei amiloidoze tip AL, fără să putem confirma acest lucru pe baza datelor clinice şi de laborator.

Prognosticul AC rămâne rezervat, deoarece amiloidoza este o condiţie cronică, progresivă, în care nu există tratament. Astfel, Virmani (7) apreciază că rata de supravieţuire medie în AC primară este de aproximativ 2 ani.

În ceea ce priveşte tratamentul amiloidozei, Kiran Kashyap (12) a afirmat că în AC nici o terapie nu este valabilă. În prezent, starea pacientului este staţionară, el desfăşurând o activitate fizică în limitele toleranţei, dieta fiind restricţionată de gradul IC, care este bine controlată cu diuretice, prin care este îndepărtat excesul de lichide. Cazul prezentat nu a beneficiat de chimioterapie sau prednison, despre care Jeffrey D Hosenpud (13) a menţionat că poate îmbunătăţi supravieţuirea, deoarece bolnavul a necesitat investigaţii suplimentare, pentru evidenţierea tipului de amiloid, care s-au efectuat într-un alt centru de profil.

În concluzie, putem afirma că diagnosticul precoce şi tratamentul, anterior disfuncţiei organice ireversibile, sunt esenţiale pentru a permite durata adecvată a unei terapii, şi că transplantul cardiac oferă oportunitatea instituirii altor măsuri.

BIBLIOGRAFIE

1. Ohashi K, Hara M, Takagawa R. Visceral organ involvement and extracellular matrix changes in ß2-microglobulin amyloidosis – a comparative study with systemic AA and AL amyloidosis. *Virchows Arch* 1997 ; 430 : 479-487.
2. Ohashi K, Hara M, Kawai R. Proteoglycans in haemodialysis-related amyloidosis. *Virchows Arch* 1995 ; 427 : 49-59.
3. Snow AD, Mar H, Nicolin D. Early accumulation of heparan sulfate in neurons in Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 1990 ; 137 : 1253-1270.
4. Yamada M et al. Gastrointestinal amyloid deposition in AL (primary or myeloma associated) and AA (secondary) amyloidosis : diagnostic value of gastric biopsy. *Hum Pathol* 1985 ; 16 : 1206-1211.
5. Glenner CG. Amyloid deposits ad amyloidosis. *N Engl J Med* 1980 ; 302 : 1333-1334.
6. Robbins Diseases of immunity. In : *Robbins Pathologic Basis of Disease*. Philadelphia : WB Saunders, 1995, 251-257.
7. Virmani R. *Diseases of the myocardium*. In : Virmani R editor. *Cardiovascular Pathology*. Philadelphia : WB Saunders, 2001, 179-203.
8. Symmers H. Myocardial Diseases. In : Symmers WSC editor. *Cardiovascular System*. New York : Springer-Verlag, 1980, 543-567.
9. Olsen EG. Degeneratice changes of the myocardium. In : Olsen EGJ editor. *The Pathology of the Heart*. Macmillan Press Ltd, 1980, 65-69.
10. Waller BF. Myocardial Diseases. In : Waller BF editor. *Pathology of the Heart and great vessels*. New York, Edinburgh : Churchill Livingstone, 1998, 235-238.
11. Silver MD. Age related changes. In : Silver MD. Gotlieb AI editors. *Cardiovascular Pathology*. New York, Edinburgh : Churchill Livingstone 2001, 54-55.
12. Kashyap K. Heart Diseases. In : Colin MB editor. *Heart Pathology*. New York, Edinburgh : Churchill Livingstone, 1980 : 353-355.
13. Hosenpud JD. Myocardial Diseases. In : Braunwald E editor. *Heart Disease*. Philadelphia : WB Saunders, 1992, 1555-1557.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 1

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE

CAZURI CLINICE

DISCUŢII PE MARGINEA UNUI CAZ PARTICULAR DE SINDROM RETT

Adriana Sireteanu[1], Cristina Rusu[2], Dana Anton[3], M. Covic[2]
Spitalul de Copii "Sf. Maria" Iaşi
1 Cabinetul de Boli Genetice
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
2 Disciplina de Genetică Umană
3 Clinica a III-a Pediatrie

CONSIDERATIONS REGARDING ONE PARTICULAR CASE OF RETT SYNDROME (Abstract): Rett syndrome is a form of X-linked mental retardation limited to females, expressed by postnatal microcephaly, moderate/ severe mental retardation and prominent autistic features. We present a case to illustrate this rare entity, but also to discuss the suggestive behaviour and to underline the importance of diagnostic criteria. Our case associates porencephaly and positive CMV test that raised diagnostic difficulties in the beginning. **Key words**: RETT SYNDROME, MECP2, AUTISM

Identificat în 1966 de pediatrul austriac Andreas Rett şi înregistrat într-o mică publicaţie germană, Sindromul Rett (RS) a trecut neobservat până în 1983, când a fost redescoperit de Prof. Hagberg (neurolog pediatru suedez). Ulterior date biochimice, fiziologice şi genetice au completat tabloul.

RS este o boală neurologică progresivă, ce afectează aproape exclusiv sexul feminin, fiind definită prin regresie psihomotorie, mişcări stereotipe ale mâinii, mers ataxic şi comportament autistic. Recent s-a stabilit asocierea RS cu mutaţiile genei MECP2, localizată pe cromozomul X (regiunea Xq28). Gena codifică o proteină (MeCP2) care interacţionează cu ADN-ul metilat, fiind implicată în reglarea expresiei altor gene. Mutaţiile genei duc la pierderea funcţiei proteinei şi deci, anumite gene rămân active în stadii necorespunzătoare ale dezvoltării, afectând funcţia normală a celulelor nervoase. Simptomele şi severitatea RS depind de procentul de gene anormale active, dar şi de tipul mutaţiei. Mutaţiile sunt localizate în 3 regiuni ale genei, ducând la proteine trunchiate şi cu sens greşit (1).

RS este cea mai comună cauză genetică de retard psihomotor la fete (incidenţa 1/ 10.000 nou născuţi). Defectul care stă la baza RS nu este cunoscut. Anomaliile pot fi rezultatul opririi/dezvoltării insuficiente cerebrale şi al disfuncţiei cortexului responsabil de coordonarea mişcărilor şi gândire (2,3).

La pacientele cu RS clasic, evoluţia bolii urmăreşte un model precis, deşi vârsta la debut şi severitatea simptomelor variază (4). Hagberg şi Engerstrom (1985) au descris 4 stadii clinice ale bolii.

Primul stadiu, «Stagnarea» începe la 6-18 luni, durează câteva luni şi este definit prin simptome vagi/nespecifice: întârzierea creşterii perimetrului cranian, hipotonie, scăderea interesului pentru jucării.

«Regresia» apare la 1-4 ani, copiii afectaţi pierzând brusc/treptat limbajul şi controlul mişcărilor mâinii. Controlul conştient al mâinii şi degetelor este treptat înlocuit de mişcări specifice, necontrolate, stereotipe, de tip aplaudat, încleştare, agăţare şi eliberare, dus la gură, lovituri uşoare sau "spălare şi stoarcere". Pot apare episoade de apnee/hiperventilaţie, pierderea interacţiunii/comunicării sociale, convulsii, hipotrofie staturo-ponderală, apraxia mersului, retard mental.

«Stabilizarea relativă», începe la 2-10 ani, fiind definită prin încetarea regresiei neurologice şi diminuarea trăsăturilor autiste.

În «Stadiul deteriorării motorii tardive», se observă o accentuare a anomaliilor motorii (hipertonie, distonie, mioclonie, atetoză, simptome Parkinsoniene - bradikinezie, rigiditate, retropulsie) (5).

Diagnosticul se bazează pe criteriile clinice stabilite pentru sindromul clasic şi/sau teste moleculare ale genei MECP2. Criteriile necesare pentru diagnosticul RS sunt:

- dezvoltare aparent normală prenatală şi în primele 6 luni de viaţă;
- perimetru cranian normal iniţial, cu retardul creşterii la 3 luni-3 ani;
- pierderea achiziţiilor de limbaj şi înlocuirea mişcărilor voluntare ale mâinii cu mişcări stereotipe;
- retard mental evident, apraxia mersului şi/sau ataxia trunchiului (6).

Progresia bolii se stabilizează frecvent la adolescenţă (convulsiile pot înceta, mişcările voluntare ale mâinii se pot îmbunătăţi), dar toate femeile vor avea un retard mental sever; rata supravieţuirii scade după 10 ani, la 35 de ani fiind 70%.

Nu există încă tratamente specifice sau măsuri preventive pentru a vindeca / a schimba evoluţia bolii. Terapia este simptomatică / de susţinere (abordare multidisciplinară) (7).

Prezentăm un caz de RS pentru a ilustra această entitate genetică rară, dar şi pentru a lua în discuţie unele particularităţi. Pacientul este un copil de 4 ani 7 luni, sex feminin, al doilea copil al unui cuplu tânăr, aparent sănătos, neconsangvin. Provine din sarcină cu infecţii respiratorii repetate şi iminenţă de avort, menţinută sub tratament. Naşterea a avut loc la termen, natural, prezentaţie craniană, travaliu prelungit, G 2900 g, T 49 cm, scor Apgar 9. La 7 săptămâni a prezentat convulsii generalizate în afebrilitate (pe fond de bronhopneumonie). În cele 3 zile de status epilepticus a avut o perioadă de 24 ore cu sughiţ (mioclonii diafragmatice) care ridică suspiciunea de encefalită. A fost tratată cu Fenobarbital încă o lună după status.

Dezvoltarea psihomotorie iniţială a fost normală: a ţinut capul la 2,5 luni, a rostit cuvinte bisilabice la 6 luni, a stat în şezut la 8 luni; ulterior prezentând pierderea achiziţiilor: nu mai vorbeşte, merge la 1,5 ani. În plus, anamneza relevă prezenţa anomaliilor de somn (superficial, durată scurtă).

Evaluarea clinică (la 4 ani 7 luni) a evidenţiat: hipotrofie ponderală (T: n; G: -2,96 DS), microcefalie (Pc: -5 DS), facies dismorfic (frunte îngustă, enoftalmie, macrostomie), mers ataxic, retard mental sever, hiperactivitate, multiple stereotipii motorii (în special ale mâinilor – frământare, bătut din palme, suptul policelui, dusul obiectelor la gură, numărat bani) şi verbale, bruxism, hiperventilaţie, expir brusc.

Investigaţii paraclinice:

CT: Porencefalie importantă fronto-temporo-parietală bilaterală; calcificări cerebrale.

EEG: descărcări complexe vârf-undă (parietooccipital bilateral).

TORCH: Ig G pozitiv CMV.

Examene psihologice repetate: Iniţial întârziere psihică, ulterior asociindu-se hiperactivitate, elemente autiste (discontact vizual), episoade de hiperventilaţie şi stereotipii motorii. Examenul practicat la 4 ani 2 luni a evidenţiat: dezvoltare psihică şi de limbaj la nivel de întârziere mentală severă, comportament autist cu multiple stereotipii motorii, vocale, cu discontact psihic aproape permanent, agitaţie psihomotorie marcată. Nu se poate iniţia contact psihic, fiind permanent în agitaţie psihică. Observarea clinică şi anamneza constată: stereotipii mai ales la nivelul mâinilor, stereotipii respiratorii, întinde mâna după jucării pe care le duce la gură, nu examinează obiectele, le manipulează în mod stereotip, ducându-le mai ales la gură. Se constată stereotipii de spălare a mâinilor, semnul titirezului, nu schiţează schema obiectului permanent, nu-şi exprimă dorinţele gestual. Comportament verbal la nivel de lalalizare. Funcţiile de autoservire nu sunt formate. La schimbarea mediului prezintă agitaţie marcată.

Examene neurologice repetate: "false absenţe" (plafonări ale globilor oculari şi mioclonii palpebrale); mers ataxic; ROT vii bilateral, Babinski pozitiv bilateral.

Pe baza datelor anamnestice (evoluţie iniţial normală cu regresie ulterioară, somn anormal), clinice (microcefalie, retard mintal sever cu elemente autiste, stereotipii ale mâinilor, hiperventilaţie, expir brusc, bruxism) şi paraclinice (modificări EEG) s-a stabilit diagnosticul clinic de Sindrom Rett. Acesta urmează a fi confirmat prin teste moleculare. Diagnostic diferenţial am făcut cu alte forme de retard mintal sever asociat cu autism, în principal Sindromul Angelmann. Particularitatea cazului constă în asocierea infecţiei cu citomegalovirus ce a determinat apariţia calcificărilor cerebrale şi a porencefaliei.

Dorim să subliniem că asocierea evoluţiei iniţiale normale cu pierderea ulterioară a achiziţiilor, cu retard mintal sever şi stereotipii ale mâinilor la fete sunt foarte sugestive pentru diagnosticul de Sindrom Rett, entitate genetică relativ frecventă, dar puţin recunoscută de clinicieni.

BIBLIOGRAFIE

1. Brandt VL, Zoghbi HY. Rett Syndrome. www.geneclinics.org.
2. Amir RE, VanDen Veyver IB. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked *MECP2,* encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nature Genet* 1999; 23: 185-188;
3. Willard HF. Hendrich BD. Breaking the silence in Rett syndrome. *Nature Genet* 1999; 23: 127-129.
4. Akesson HO, Wahlstrom J, Engerstrom I, Hagberg B. Rett syndrome: potential gene sources: phenotypical variability. *Clin Genet* 1995; 48: 169-172.
5. Hagberg B. Clinical Manifestations and Stages of Rett Syndrome. *Ment Retard & Dev Disab Res Rev* 2002; 8: 61-65.
6. Schneider JH, Glaze DG. Pervasive Developmental Disorder: Rett Syndrome. www.emedicine.com
7. The Rett Syndrome Diagnostic Criteria Work Group. Diagnostic criteria for Rett syndrome. *Ann Neurol* 1988; 23: 425-428.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 1

SINDROMUL TURNER
ABORDARE DIAGNOSTICĂ ŞI TERAPEUTICĂ ACTUALĂ

Evelina Moraru[1], C. Dumitrache[1], Tania Rusu[1],
Aurelia Damian[1], Cristina Rusu[2], Ioana Cernescu[3], Ana Olinic[4]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Spitalul de Pediatrie "Sf. Maria" Iaşi
1 Clinica II Pediatrie
2 Clinica IV Pediatrie
3 Departamentul Radiologie şi Imagistică
4 Policlinica Judeţeană Bacău

TURNER'S SYNDROME, DIAGNOSIS AND THERAPEUTICAL APPROACH (Abstract): Turner's Syndrome is a rare chromosomal disorder of females (1 : 2500) characterized by short stature and the lack of sexual development at puberty. Other physical features may include a webbed neck, heart defects, kidney abnormalities, and/or various other malformations. Diagnosis should be considered in individuals with primary or secondary amenorrhea and adult women with unexplained infertility, particularly when such individuals also are short in stature. In childhood, growth hormone therapy is standard to prevent short stature as an adult. Estrogen replacement therapy usually is required, but starting too early can compromise adult height. The most frequent, the possibility of a good diagnosis appears at puberty. The early diagnosis needs the kariotype as screening method. The correct treatment, which is made on time, has a good mental and social life influence. **Key words**: 45, X SYNDROME, MONOSOMY X, GONADAL DYSGENESIS (XO)

În anul 1938, Henri H. Turner descrie prima oară un sindrom clinic dominat de hipostatură, amenoree şi anomalii cromozomiale la fete.

Definitoriu pentru sindromul Turner sunt astăzi: nanismul dismorfic, infantilism genital, malformaţii congenitale diverse.

Amenoreea şi pubertatea întârziată, ca şi hipostatura reprezintă elemente clinice caracteristice, infertilitatea având un impact social covârşitor (1,2).

După Ploof, incidenţa anomaliilor este figurată în tabelul I.

Abordarea actuală din punct de vedere a precizării diagnosticului şi strategiilor terapeutice este în avantajul pacienţilor.

Pentru multe dintre simptomele majore (hipostatură, amenoree, infertilitate) există soluţii terapeutice eficace în condiţiile unui diagnostic precoce (optim în primii cinci ani de viaţă, obligatoriu prepubertar)

Prin prisma acestui mesaj discutăm un caz diagnosticat tardiv.

Pacienta Ţ.E.S. în vârstă de 17 ani, dirijată din Bacău, se internează în Clinica II Pediatrie, pentru amenoree primară, hipostatură, artralgii intermitente la nivelul articulaţiei coxo-femurale drepte, cu observaţia de sindrom Turner.

Antecedentele heredo-familiale: tatăl de 42 ani aparent sănătos, mama de 42 ani (hepatită cronică), a avut un avort spontan (a 4-a sarcină la 3 luni). Ambii părinţi aparent clinic sănătoşi la momentul concepţiei

TABELUL I

Incidenţa anomaliilor clinice

Hipostatură	100%	Insuficienţă ovariană	90%
Edeme mâini şi picioare	80%	Torace în „platoşă”	80%
Implantare joasă a părului posterior	80%	Formă neobişnuită şi rotaţia pavilioanelor urechilor	80%
Micrognaţie	70%	Epicantus	70%
Cubitus valgus	70%	Unghii hiperconvexe	70%
Anomalii renale	60%	Scurtarea metacarpianului IV	50%
Gât scurtat	50%	Nevi pigmentari	50%
Anomalii cardiace	50%	Diminuarea/pierderea auzului	50%

(25 ani). Nu există consanguinitate. În familie are 2 surori de 14 şi 16 ani, normal dezvoltate fizic şi psihic, cu talie superioară şi pubertate declanşată, cu ciclu menstrual regulat.

Antecedentele personale fiziologice relevă că naşterea a rezultat în urma unei sarcini cu evoluţie normală (prima sarcină a mamei) de 9 luni, cu o greutate la naştere de 3300 g. A prezentat icterul fiziologic al nou născutului, a primit alimentaţie naturală 3 luni, mixtă până la 4 luni, diversificată de la 4 luni. S-a efectuat vaccinarea şi profilaxia rahitismului carenţial corect.

Antecedentele personale patologice cuprind luxaţie congenitală de şold drept la naştere (1986, a purtat aparat gipsat 9 luni), hepatită acută cu virus hepatitic A la 3 ani (1989), varicelă, la 13 ani suspectată de artrită juvenilă idiopatică formă oligoarticulară, pentru ca la 17 ani să se pună diagnosticul de spondilartropatie juvenilă (martie 2003 - Spitalul Judeţean Bacău) şi iridociclită acută. A primit tratament cu Eutirox (februarie 2003, 2 luni) fiind suspectată de hipotiroidism, diagnostic sugerat probabil de dismorfismul facial.

Istoricul bolii relevă că în 1998-1999, la vârsta de 12-13 ani, este sesizată o stopare a ratei de creştere de către mamă şi pacientă, care este neglijată prin neprezentare la medic precum şi de o temporizare a medicilor de familie din acea perioadă (schimbare de mai multe ori a domiciliului, ocazie cu care se schimbă şi medicii de familie). Absenţa semnelor de pubertate determină o nouă frustrare alături de hipostatură pentru pacientă şi familie, astfel încât sesizat medicul de familie solicită un prim consult pediatric, urmat de un consult endocrinologic (februarie 2003, la vârsta de 17 ani) după care pacienta primeşte un tratament de substituţie cu hormoni tiroidieni 2 luni. În martie 2003 este tratată în spitalul Judeţean Bacău, Secţia Oftalmologie pentru iridociclită acută, ocazie cu care, după un consult de specialitate (reumatologie), se pune şi diagnosticul de spondilartropatie juvenilă. După externare este solicitat un al 2-lea consult pediatric efectuat la policlinica Bacău în urma căruia pacienta este îndreptată spre Clinica II Pediatrie, Spitalul de Pediatrie „Sf. Maria” Iaşi cu observaţia de sindrom Turner.

Starea la internare subliniază la examenul clinic un deficit al taliei de -3,12 DS (T = 148 cm, fig. 1) şi al greutăţii de -1,56 DS (G = 41 kg, normală dacă se raportează la talie şi nu la vârstă) cu facies dismorfic (fig. 2, 3), strabism convergent, aspect fenotipic caracteristic pentru sindromul Turner, torace globulos, dezvoltare a musculaturii scapulo-humerale de tip android, distanţă intermamelonară crescută, cubitus valgus bilateral, atitudine cifo-scoliotică, ţesut celular subcutanat bine reprezentat, cu distribuţie de tip ginoid (abdomen, coapse), sâni nedezvoltaţi Tanner I-II, cu păr pubian normal.

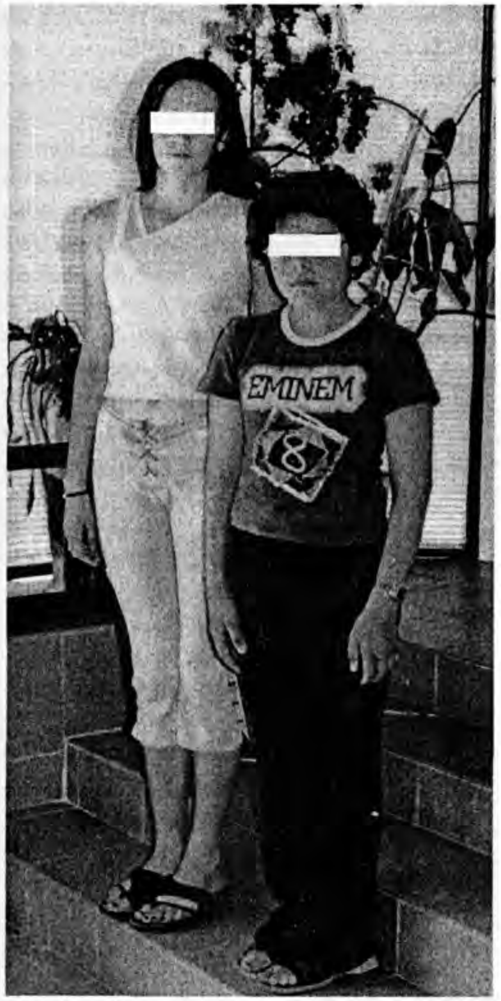


Fig. 1. Aspect comparativ al taliei pacientei cu talia unei fete de aceeaşi vârstă

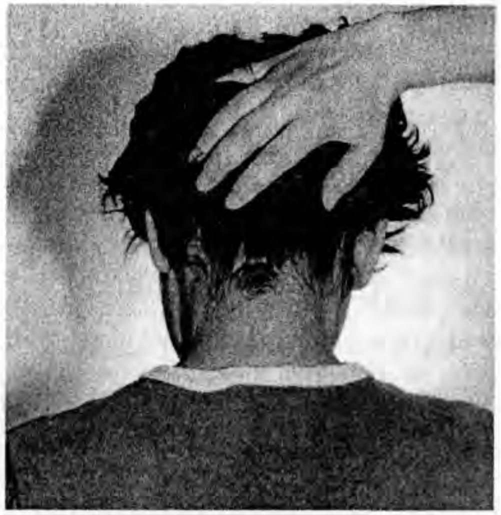


Fig. 2. Implantare joasă a părului pe ceafă, gât scurt

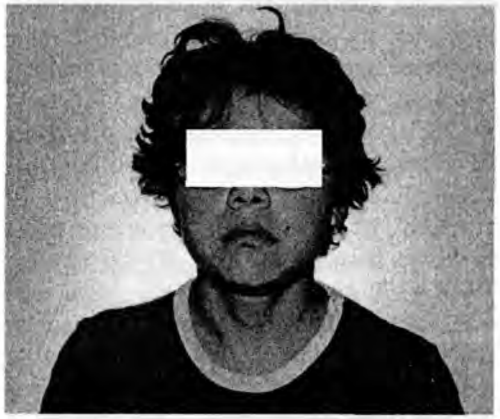


Fig. 3. Aspectul dismorfic al feţei

Dată fiind hipostatura, aspectul fenotipic, semnele clinice evidente de insuficienţă ovariană, istoricul de luxaţie congenitală de şold şi hipotiroidism, care se încadrează în tabloul general al sindromului Turner investigaţiile efectuate au vizat de la început acest diagnostic, precum şi pe cel al complicaţiilor şi comorbidităţilor.

Cromatina sexuală (testul Barr) negativă pe 200 de nuclei a impus efectuarea cariotipului, al cărui rezultat, 45X (fig. 4) a confirmat diagnosticul. Menţionăm aici că efectuarea testului Barr nu este suficientă în astfel de cazuri, cariotipul fiind obligatoriu.

La imagistica radiologică s-au căutat modificări ce se pot întâlni în cadrul sindromului, la nivelul coloanei cervicale, cum ar fi : fuziunea corpilor vertebrali (sindromul Klippel-Feil), prezenţa apofizei costiforme a celei de-a 7-a vertebre şi scurtarea metacarpienelor IV la nivelul mâinii, care are o semnificaţie clinică minimă, întârzierea vârstei osoase, anomalii ale carpului (3).

La ecografia pelvină transvezicală ute-

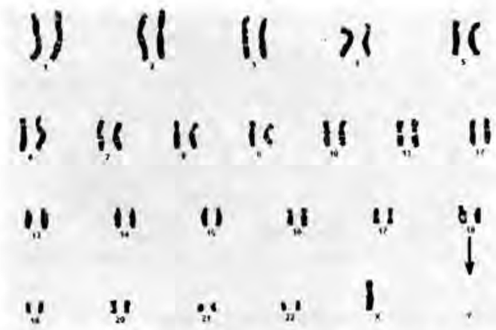


Fig. 4. Cariotipul pacientei Ţ.E.S., 45,X

rul prezenta dimensiuni reduse, iar ovarele nu au putut fi vizualizate ecografic.

Testarea psihologică a determinat un Q.I. al pacientei de 92, fiind în spectrul normal conform studiilor care arată că majoritatea au 95. Aceste fete au dificultăţi de percepţie vizuospaţială, în coordonarea spaţială mentală şi coordonarea motorie (sunt neîndemânatice), probleme care se ameliorează sub tratamentul estrogenic (1,4,5).

Pacienta a fost evaluată apoi din punct de vedere al malformaţiilor şi bolilor asociate. Examenul clinic şi paraclinic al cordului (TA la toate cele 4 membre a fost în limite normale, TAS = 90-100 mmHg, TAD = 70 mmHg, E.K.G. cu traseu normal, ecocardiografie 2D) au exclus asocierea în cadrul sindromului a coarctaţiei de aortă, a bicuspidiei de aortă, a valvulopatiilor (insuficienţă mitrală sau aortică), a persistenţei de canal arterial (5). Din defectele cu şunt stânga-dreapta citate a exista în cadrul sindromului s-a pus în evidenţă la ecocardiografia 2D un DSA tip ostium secundum (s-a făcut observaţia necesităţii efectuării unei noi ecografii Doppler sau cu substanţă de contrast). S-au exclus posibilele malformaţii renale sau ale sistemului de colectare (teste ale funcţiei renale normale, imagistică ecografică normală), precum şi asocierea intoleranţei la glucoză sau a diabetului zaharat tip II (teste normale, glicemie normală). Pe baza osteodensitometriei s-a pus diagnosticul de osteopenie (radius stâng = valori scăzute pentru vârstă şi sex cu -3,2 DS, tibie stângă = valori scăzute pentru vârstă şi sex cu -3,4 DS).

Diagnosticul diferenţial a luat în discuţie:

1. Hipotiroidismul. Pe baza consultului psihologic, a două consulturi endocrinologice şi a testelor paraclinice s-a exclus hipotiroidismul. Testele T3,T4 şi TSH au fost normale. Este necesar a se efectua o evaluare în dinamică a hipotiroidismului şi al anticorpilor (Ac) antitiroidieni deoarece mai mult de 50% din pacienţii cu sindrom Turner au Ac antitiroidieni pozitiv şi 10-30% dezvoltă hipotiroidism, deseori cu mărirea de volum a glandei (4).

2. Sindromul Noonan. Acesta asociază cariotip normal (45,XX) cu fenotip corespunzător, fără disgenezie gonadică şi problemele rezultate din aceasta.

3. Spondilartropatia juvenilă. Investigaţiile au indicat absenţa sindromului biologic de inflamaţie (Fb =4g/%o, CRP = absent), cu G.A. = 7300/mmc şi PN = 76%, L = 23%, M = 1%, FR = negativ, Ac antinucleari = negativ, celule lupice = absent, complement seric = 68mg%, radiografie de bazin normală, examen oftalmologic de pol anterior la ambii ochi normal, fund de ochi la ambii ochi normal, examen balneo-reumatologic = atitudine de cifoscolioză normală. În acest caz se impune efectuarea de HLA-B27.

Tratamentul

Sindromul Turner prezintă condiţii pentru o viaţă lungă şi sănătoasă cu menţiunea că există susceptibilitatea de a dezvolta o serie de afecţiuni cronice, lucru care necesită screening, prevenţie şi tratament (4). Studii epidemiologice limitate efectuate în S.U.A. sugerează că speranţa de viaţă este redusă cu circa 10 ani (4).

Sindromul Turner nu beneficiază de tratament etiologic. Tratamentul lui are ca obiective principale: tratamentul hipostaturii, substituţia estrogenică, tratamentul infertilităţii, prevenirea gonadoblastomului şi prevenirea altor afecţiuni cronice şi a complicaţiilor.

1. Tratamentul hipostaturii reprezintă o actualitate în terapia sindromului Turner, se face cu hormon de creştere (GH) şi/sau oxandrolon. Tratamentul cu GH accelerează creşterea liniară, mai ales în primii 3 ani de tratament şi în cazul începerii în copilărie a tratamentului. Unii autori susţin că cca. 50% din pacienţii trataţi ajung la ł 150 cm, în comparaţie cu cei netrataţi, care au în medie 142-143 cm). În Franţa, după unele studii, majoritatea prezintă o talie sub 2DS şi în absenţa tratamentului talia adultă este sub 3,4-3,7 DS în raport cu talia generală. Rezultatele privind talia sub tratament sunt disponibile de câţiva ani şi primele comunicate au în comun faptul că pacientele au fost tratate tardiv cu GH. Marea parte concluzionează un efect pozitiv al tratamentului, dar beneficiile estimate sunt variabile şi de multe ori modeste. În acest context utilizarea GH a fost discutată, ajungându-se şi la posibilitatea renunţării la acesta în Ţările de Jos (5). Răspunsul la GH este mai slab ca în nanismul hipofizar, necesită doze mai mari cu cel puţin 25%, pacienţii trebuie să fie eutiroidieni (1,4). Tratamentul nu are efect diabetogen (5). Se recomandă hGH biosintetic, în doză de 0,375 mg/kgc/săptămână s.c. Doza diferă în funcţie de produs. Oxandrolonul produce o scurtare a duratei tratamentului. În acest sindrom producţia de androgeni suprarenalieni este normală. Doze crescute au dus la fenomene de virilizare în câteva cazuri. Dozele foarte mici de 0,04-0,06mg/kg/zi sunt fără efecte secundare. Dezavantajul este dat de maturarea osoasă indusă de această substanţă (5).

2. Substituţia estrogenică îşi propune să ofere fetelor cu sindrom Turner o dezvoltare a pubertăţii normală în concordanţă cu maturizarea lor psiho-socială.

Administrarea estrogenilor accelerează creşterea în înălţime, dar dozele mari administrate precoce închid cartilajele de creştere.

Tratamentul poate fi împărţit pe două perioade:

a) inducerea pubertăţii

b) tratamentul pe termen lung

a) Inducerea pubertăţii (tab. II)

Se iniţiază:

1. când fetele aflate în tratament cu GH au o vârstă osoasă de 12 ani, pentru celelalte fete când vârsta osoasă este de 11 ani

2. când există semne clare de insuficienţă ovariană (FSH marcat crescut)

Iniţierea şi creşterea dozelor se face astfel :

- 5 mg/kg/zi

-pentru 12 luni dacă vârsta osoasă iniţială este de 11-12 ani

-pentru 6* luni dacă vârsta osoasă este peste 12 ani (*12 luni dacă vârsta osoasă este întârziată mai mult de 2 ani)

- 10 mg/kg/zi pentru 6-12 luni
- 15 mg/kg/zi pentru 6-12 luni
- 20 mg/kg/zi pentru 6-12 luni

TABELUL II

Doza-greutate de estrogeni pentru inducerea pubertăţii

Schema doză-greutate pentru inducerea pubertaţii în sindromul Turner cu 17-beta-estradiol peroral				
Greutate (kg)	**Doza totală în μg/zi**			
	5 μg/kg/zi	**10 μg/kg/zi**	**15 μg/kg/zi**	**20 μg/kg/zi**
< 25	0,1	0,2	0,3	0,4
25 - 34.9	0,15	0,3	0,4	0,6
35 - 44.9	0,2	0,4	0,6	1,0
45 - 54.9	0,25	0,5	1,0*	1,0*
55 - 64.9	0,3	0,6	1,0*	(adult)
* dacă nu este posibil utilizaţi 2 mg E2 în fiecare a doua zi				

După maximum 12 luni cu 1mg E2/zi se trece pe doza pentru adult. Dacă apar sângerările se trece pe un tratament ciclic cu aceeaşi doză, cu o săptămână de pauză pe lună. Derivaţii de progesteron se adaugă după nu mai mult de 3-4 ani de estrogenoterapie, în ultimele 7-10 zile ale unei luni. Se face examinare la fiecare 3-6 luni pentru : talie, greutate, stadiu Tanner, TA, FSH, S-estradiol şi la fiecare 12 luni pentru vârsta osoasă. În caz de sângerări neregulate, care nu pot fi controlate cu tratamentul secvenţial poate fi consultat un ginecolog (7).

În cazul fetelor diagnosticate tardiv tratamentul cu GH şi oxandrolon ar fi trebuit administrat cu 2 ani înainte de începerea startului cu estrogeni. Un compromis între talia finală şi nevoia de inducere a pubertăţii trebuie făcut pe fiecare caz în parte.

b) Tratamentul pe termen lung

Tratamentul estroprogestativ este de lungă durată şi se face preferabil cu preparate transdermale, care nu expun ficatul la doze mari de estrogeni (1). El se realizează pentru :

- prevenirea osteoporozei
- prevenirea aterosclerozei şi a bolilor cardiovasculare
- prevenirea dispareuniei
- întârzierea simptomelor de climacterium
- întărirea identităţii sexuale de femeie
- dezvoltarea în continuare a caracteristicilor sexuale

Aproximativ 15% din femeile cu sindrom Turner au menstruaţii spontane, dar acestea intră prematur în menopauză (6).

3. Tratamentul infertilităţii

În sindromul Turner infertilitatea este permanentă şi necorectabilă medicamentos. Sarcina naturală este foarte rară şi aproape întotdeauna asociată cu o frecvenţă crescută de malformaţii şi anomalii cromozomiale. Fertilitatea apare în cazurile de mozaicism cu linii 46,XX, când există câteva cicluri menstruale după menarhă (1,6).

Se poate realiza sarcina la pacienta al cărei uter a fost pregătit prin substituţie estroprogesteronică, folosind un ovul donat, fertilizat in vitro, embrionul fiind apoi transferat intrauterin. După implantare formarea unei placente normale susţine singură gestaţia. În Franţa procreaţia asistată se realizează în numeroase centre cu un procent de sarcină evolutivă de 30-50 %. Această frecvenţă este probabil inferioară faţă de cea observată în alte cauze de hipogonadism şi se datorează anomaliilor uterine şi endometriale (5).

4. Prevenirea gonadoblastomului se realizează prin ablaţia chirurgicală a gonadelor fibrozate la pacientele care au demonstrat prin studii genetice prezenţa de material cromozomic Y (1).

5. Prevenirea altor afecţiuni cronice şi a complicaţiilor

Osteoporoza este o afecţiune comună. Tratamentul estrogenic oferă protecţie, asociindu-se ca medicaţie adjuvantă 1-1,5 g/zi calciu şi 400 ui de vitamina D (se creşte la 1000 ui în caz de osteoporoză). Se face osteodensitometrie la interval de 3 ani (4).

Copiii diagnosticaţi de la naştere cu acest sindrom pot avea probleme cu auzul. Datorită unui drenaj sărac la nivelul urechii medii de cauză anatomică aceştia pot face des otite medii seroase şi sunt predispuşi la otoscleroză . Se recomandă investigaţii mai des, inclusiv audiogramă. În rest ceilalţi pot fi controlaţi înainte de a merge la şcoală (5).

Există un risc foarte mare pentru luxaţia congenitală de şold, care trebuie depistată la timp şi tratată. Scolioza se produce în 10% din cazuri, contribuind şi ea la hipostatură, de aceea este necesar screeningul ei şi tratament din momentul depistării (gimnastică medicală, fizioterapie) (4).

Fetele cu sindrom Turner necesită evaluări în timpul copilăriei şi adolescenţei la medicul pediatru sau endocrinolog pentru statusul tiroidei (TSH,T3,T4), monitorizarea taliei, a greutăţii pentru prevenţia obezităţii, efectuarea testului de toleranţă la glucoză şi nivelului seric al colesterolului (4,5).

Datorită riscului de a dezvolta obezitate sau al hipercolesterolemiei fetele sunt predispuse la HTA şi ateroscleroză, necesitând o dietă hipocalorică raportată la talia lor şi de asemenea trebuie încurajată activitatea fizică.

Toate pacientele trebuie evaluate din punct de vedere cardiologic. Dat fiind riscul dilataţiei de aortă şi al disecţiei de aortă necesită ecocardiografie la 5 ani. Se va face profilaxia endocarditei infecţioase acolo unde este cazul (PCA, afecţiuni valvulare) (4,5).

Datorită numeroaselor anomalii renale din cadrul sindromului este necesară o monitorizare a ureei, creatininei şi efectuarea de uroculturi. Prezenţa rinichiului în potcoavă creşte riscul de a dezvolta o tumoră Wilms. De aceea la aceste fete se indică efectuarea unei ecografii renale la 4-6 luni până la vârsta de 8 ani, apoi la 6-12 luni (4).

Aceşti copiii, dacă apar sângerări gastrointestinale, trebuie investigaţi pentru boala inflamatorie intesinală, care creşte ulterior riscul unui cancer colic (4,5).

DISCUŢII

Sindromul Turner se produce prin absenţa unui set de gene de pe braţul scurt al unui cromozom X. La pacienţii cu cariotip 45,X, cum este şi cazul nostru circa 2/3 au lipsă comozomul X provenit de la tată. Vârsta avansată a mamei nu se asociază cu o creştere a incidenţei. La pacientele cu un singur cromozom X acesta în 2/3 este de origine maternă. Cei mai mulţi produşi de concepţie cu 45,X sunt avortaţi spontan. Supravieţuirea este mult mai bună pentru mozaicisme (1,4).

Din punct de vedere al incidenţei în S.U.A. aceasta este de 1/2000 de nou-născuţi de sex F. Circa 15% din avorturile spontane au cariotip 45,X. În lume incidenţa este asemănătoare. Într-un studiu efectuat de Centrul de Registratură Danez pentru Citogenetică pe o perioadă de 20 ani (1970-1989) s-a găsit o incidenţă de 1/ 2500, cercetările pe ultimii trei ani din studiu arătând o incidenţă de 1/2000 (5,9).

Din punct de vedere al vârstei de diagnostic cel mai frecvent posibilitatea punerii diagnosticului apare la vârsta pubertăţii, când hipostaturalitatea devine mai evidentă şi apar întârzierea pubertăţii şi amenoreea primară.

Într-un studiu transcultural efectuat în 1987 pe 111 persoane de sex F diagnosticate cu sindrom Turner (tab. III), cu vârsta între 17-30 ani din Belgia, Canada, Danemarca, Franţa, Germania şi Ungaria, părinţii au avut informaţii despre boala copilului lor înainte de vârsta de 10 ani în medie în 32% din cazuri, în particular 11% în Ungaria şi 50% în Danemarca, înainte de 15 ani în medie de 51% din cazuri, în particular 0% în Ungaria, 71% Canada, respectiv 72% Danemarca. Numai 33% aveau informaţii privind cariotipul înainte de 15 ani , în particular 0% în Ungaria şi 52% în Danemarca. În Ungaria peste jumătate n-au obţinut informaţii privind cariotipul (7).

Astfel 16% din persoanele respectivului studiu au început tratamentul cu estrogeni între 13-15 ani, 48% între 16-18 ani şi 21% peste sau la 19 ani (7).

Un alt studiu efectuat de Centrul Danez de Cercetare asupra sindromului Turner în

TABELUL III
Distribuţia cazurilor pe ţări de origine

Ţara de origine	Fete cu sindromul Turner
Belgia	20
Canada	11
Danemarca	34
Franţa	13
Germania	15
Ungaria	18
Total	111

TABELUL IV

Distribuţia pe cazuri a prezenţei de menstruaţii spontane

Menstruaţii spontane prezente	Belgia	Canada	Danemarca	Franţa	RFG	Ungaria	Total	%
	20	11	34	13	15	18	111	100
Nu	18	11	32	11	14	16	102	92
Da	2	0	2	2	1	2	9	8

TABELUL V

Nivel educaţional al femeilor cu Turner şi al surorilor lor

Nivel educaţional	Femei cu Turner		Surori	
	Total	%	Total	%
Educaţie academică	3	4	2	4
Educaţie medie	52	75	42	80
Necalificate	10	15	7	14
Pensiuni/muncă în spaţii de lucru protejate	4	6	1	2
Total	69	100	52	100

1993 pe 69 de persoane de sex F, o continuare a unui studiu mai vechi din urmă cu 14 ani, când persoanele aveau în medie 16 ani, arăta că în 16% din cazuri persoanele au fost informate la timp între 4-10 ani, 42 % între 11-15 ani, dar 35% au primit informaţia între 16-25 ani, iar 7% între 26 şi 36 ani (6).

Practic se pune întrebarea dacă pot fi diagnosticate mai devreme fetele cu sindrom Turner ?

Diagnosticul prenatal se poate pune prin obţinerea cariotipului prin amniocenteză şi biopsie din vilozităţile corionice. Indicaţia este dată dacă la ecografia fetală se observă rinichi în potcoavă, anomalii cardiace cu şunt stânga-dreapta, hidrops fetal.

Efectuarea cariotipului postnatal are indicaţie dacă în cursul sarcinii HCG, estradiolul sau alfa -fetoproteina au avut valori crescute (4).

Trebuie avută o atenţie sporită asupra edemului nucal şi limfedemului mâinilor şi picioarelor din partea neonatologilor, elemente care sugerează diagnosticul. De asemenea trebuie acordată o atenţie sporită copiilor cărora ulterior li se descoperă anomalii cardiace.

Pacienţii cu caracteristici tipice şi ambiguitate genitală sau virilizare trebuie investigaţi pentru existenţa materialului cromozomial Y. Aceştia pot prezenta tumori maligne tip gonadoblastom sau ţesut testicular (1,4).

Copiii prezintă talie mică, dar unele fete tinere sub11 ani pot avea o talie înaltă apropiată de normal, dar talia coboară ulterior la percentilul 50. Relaţia de proporţionalitate cu înălţimea medie parentală este păstrată în copilărie, hipostaturalitatea poate deveni evidentă abia la pubertate (1,5).

Creşterea părului pubian, adrenarha, încă se pot produce la o vârstă normală şi nu este o indicaţie că pubertatea poate evolua normal.

Dezvoltarea sânilor este absentă când insuficienţa ovariană se produce înainte de pubertate. Unele fete pot avea o dezvoltare spontană a sânilor sau menstre (tab. IV).

Nedezvoltarea sânilor după 12 ani şi absenţa menarhei după 14 ani ar trebui să ne atragă atenţia , mai ales dacă fata în cauză nu prezintă saltul statural prepubertar. Nivelul ridicat al LH şi FSH confirmă insuficienţa ovariană. Istoricul de mâini şi picioare umflate la naştere din cadrul anamnezei poate fi un alt element sugestiv.

Majoritatea fetelor ar putea fi diagnosticate înainte de vârsta 6-7 ani şi practic toate fetele înainte de 13-14 ani, dacă s-ar face cariotipul la toate cele care prezintă întârziere în creştere cu unul sau mai multe semne de sindrom Turner. Toată această cursă în privinţa punerii diagnosticului mai devreme are o importanţă deosebită asupra dezvoltării ulterioare a tinerei fete prin începerea unui tratament corect la timp, cu implicaţii asupra psihicului şi vieţii ulterioare a pacientei (tab. V).

Efectuarea tratamentului hipostaturii la timp, precum şi inducerea pubertăţii cu estrogeni sunt fără nici o îndoială de mare efect asupra unei fetiţe cu sindrom Turner. În studiul prezentat toate fetele doreau un tratament de stimulare a creşterii şi raţiunea era stresul în viaţa zilnică dat de talia mică.

În acelaşi studiu se ia în discuţie şi posibilitatea de a avea o familie normală cu copii. Astfel 46% trăiau cu soţul sau aveau un prieten, 38% locuiau singure şi 16% locuiau cu părinţii. Se arată fără nici o îndoială că fetele cu sindrom Turner, care au avut posibilitatea tratamentului corespunzător, ajung să fie independente mult mai devreme şi chiar pot avea un prieten şi se pot căsători. O singură femeie avea doi copii (!), 5 au adoptat un copil, 5 nu au primit permisiunea de adopţie. Femeile cu sindrom Turner pot fi la fel de bune mame ca şi celelalte femei, iar acest diagnostic n-ar trebui să fie un obstacol (6).

Toate pacientele incluse în lot, în afară de 10 au fost interesate de donaţia unui ovul şi de fertilizarea in vitro, lucru care este legalizat în Danemarca (6).

CONCLUZII

1. Diagnosticul cât mai precoce este o necesitate pentru obţinerea unor rezultate bune în tratamentul sindromului Turner.

2. Diagnosticul se poate stabili la majoritatea fetiţelor la 6-7 ani şi la toate fetele înainte de 13-14 ani, dacă s-ar utiliza ca metodă screening cariotipul pentru toate cazurile care prezintă întârziere în creştere cu unul sau mai multe semne de sindrom Turner.

3. Tratamentul actual al infertilităţii oferă femeilor cu sindrom Turner posibilitatea de a cunoşte sentimentul de mamă la întreaga lui valoare.

4. Astăzi sindromul Turner n-ar trebui să mai constituie în toate cazurile un handicap pentru realizarea unei independenţe faţă de familie şi societate .

BIBLIOGRAFIE

1. Coculescu M, Gheorghiu M, Ioachimescu A. Patologia endocrină a a copilului. In: Ciofu EP, Ciofu C editors. *Pediatria Tratat*. Bucureşti: Ed. Medicală, 2001, 1213-1218.
2. Covic M, Ştefănescu D, Sandovici I. *Genetică medicală*. Iaşi: Ed. Polirom, 2004, 343-344.
3. Popescu O. *De la simptom la sindrom*. Bucureşti: Ed. Medicală, 1980.
4. Postellon D. Turner Syndrome. *eMedecine Journal* 2003.
5. Carel JC. Syndrome de Turner: traitements. *Pediatrie* 1998; 4 (3): 319-326.
6. Konradsen B, Nielsen J. Follow-up study of 69 Turner women. In: Hibi I, Takano K editors. *Basic and clinical approach to Turner syndrome*. Elsevier Science Publishers BV, 1993.
7. Nielsen J, Stradiot M. Transcultural study of Turner's syndrome. *Clinical Genetics* 1987; 32: 260-270.
8. Popescu V. *Algoritm de diagnostic şi terapeutic în pediatrie*. vol. I. Bucureşti: Ed. Medicală Amalteea, 1999.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 1

ERYSIPELOTHRIX RHUSIOPATHIAE - O CAUZĂ RARĂ A SINDROMULUI FEBRIL PRELUNGIT

Mihaela Cătălina Luca[1], Olivia Dorneanu[2], Luminiţa Sabadîş[1],
Carmen Dorobăţ[3], Rodica Fîntînaru[4], V. Luca[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina Boli Infecţioase
2 Disciplina Microbiologie
Facultatea de Medicină Dentară
3 Disciplina Boli Infecţioase
Spitalul Universitar de Boli Infecţioase
4 Laboratorul Clinic

ERYSIPELOTHRIX RHUSIOPATHIAE - RARE ETHIOLOGY OF PERSISTENT FEBRILE SYNDROME(Abstract) : *Erysipelothrix rhusiopathiae* is a Gram-positive rod, carried by many domestic and pet animals and very resistant in the environmental habittat, causing an antropozoonosis infection in humans. It can determine, most frequently, a skin infection and may cause also septic arthritis or systemic infection, usually associated with aortic endocarditis. Bacteriemia without endocarditis is a very rare presentation, generally seen in immunocompromised patients. We report such an unexpected diagnosis in a 75-years old woman, with mitral regurgitation, who was investigated for a persistent febrile syndrome, with no evidence of vegetation on repeted echo examinations and no evidence of the entry portal and who recovered succesfully from an *E. rhusiopathiae* bacteriemia with Ampicillin iv. therapy for 14 days. **Key words** : *ERYSIPELOTHRIX*, BACTERIEMIA, ENDOCARDITIS, ZOONOSIS

PREZENTAREA CAZULUI

Pacienta A.S., în vârstă de 75 ani, este internată în clinica noastră în luna februarie pentru un sindrom febril prelungit (febră 38-38,5°C de aproximativ 1,5 luni), transpiraţii, astenie marcată, dispnee de efort si palpitaţii.

Pacienta fusese diagnosticată cu 2 ani în urmă cu : I.M. grd II, insuficienţă cardiacă cls. II NYHA, hemoroizi externi sângerânzi, anemie feriprivă secundară, polip rectal, aflându-se sub tratament cu Digoxin şi Prestarium.

Pe data de 03/02/2005 solicită serviciul de Urgenţe pentru febră persistentă, astenie marcată, dispnee, dureri epigastrice. Este investigată în cursul zilei, obiectivându-se sindromul febril, examenul clinic decelând suflu sistolic apexian grd III/VI şi ridicându-se astfel evident suspiciunea unei endocardite. Aceasta este infirmată prin echocardiografie, care nu relevă decât I.M. grd II, ateromatoza Ao, absenţa imaginilor sugestive de vegetaţii. Din restul investigaţiilor : Hb = 8,3 g%, GA = 9600/mmc, examen radiologic abdominal normal. Pacienta refuză reevaluarea endoscopică în vederea explorării anemiei şi în final este transferată în clinica noastră cu diagnosticul de sindrom febril prelungit de etiologie neprecizată.

Pacienta relatează ca antecedente recente crize dureroase hemoroidare cu rectoragii repetate si neagă existenţa vreunei leziuni cutanate recente sau a vreunei afecţiuni acute anterior instalării simptomatologiei prezente.

La internare in clinica noastă, pacienta era febrilă, 38°C, acuza dispnee de efort, palpitaţii, astenie marcată, transpiraţii, examenul clinic constatând : facies cu eritroza pomeţilor şi paloare periferică, conjunctive palide, cianoza buzelor, status dentar fără focare evidente de infecţie, tahicardie 120/min, cu 10 Es/min, TA = 110/70 mmHg, suflu sistolic apexian III/VI, cu iradiere axilară, murmur vezicular fiziologic, 2 hemoroizi externi. În rest examenul fizic era normal.

S-au practicat prelevări bacteriologice sistematice : urocultura şi hemoculturi repetate şi s-a realizat IDR la tuberculină.

Investigaţiile paraclinice iniţiale au relevat : Hb = 8,1 g%, VEM = 72mmc, GA = 7500/mmc, cu 86% PMN, TR = 152000/mmc, VSH = 130/h, uree = 60 mg% ; TGP, bilirubina, proteine totale, creatinina, ionograma - normale. Echografia abdominală relevă ficat hiperecogen difuz, vezica biliară fără calculi, rinichi cu ariile sinusale extinse, chist mediorenal drept, parenchim renal hiperecogen, neomogen ; splina, pancreasul - normale.

Supoziţiile de diagnostic în această etapă au fost :

- Endocardită bacteriană subacută
- Sepsis cu poartă de intrare digestivă/renală
- TBC
- Pielonefrită cronică acutizată

În lumina acestor ipoteze, s-a optat pentru un tratament antibiotic probabilist cu Ampiplus iv., 1,5 g x 3/zi, asociat continuării tratamentului insuficienţei cardiace şi unei transfuzii sangvine.

Evoluţia clinică a înregistrat rapid o netă ameliorare, cu remiterea febrei la 48 h, dispariţia transpiraţiilor, a extrasistolelor şi a dispneei.

Investigaţiile bacteriologice au relevat o leucociturie nesemnificativă, cu urocultura sterilă, IDR la tuberculină (-), iar în a 4-a zi de la internare este confirmată izolarea in 2 hemoculturi, cu identificare pe galeriile API Coryne a *Erysipelothrix rhusiopathiae*, sensibil la : Penicilină, Cefalotin, Ceftriaxonă, Clindamicină, Ampicilină, Amoxiclav si rezistent la Vancomicină.

În faţa unei asemenea "surprize" de diagnostic, s-a reluat amănunţit anamneza, în vederea găsirii unui risc ocupaţional la pacienta noastră. Aceasta a declarat că nu deţine în gospodăria proprie decât păsări, dar că a consumat carne de porc în perioada sărbătorilor şi că a manipulat carne de pasăre şi de peşte, consumate ulterior atât fierte cât şi prăjite.

În continuare, tratamentul antibiotic a fost menţinut până la 14 zile, evoluţia clinică fiind în continuare bună, pacienta fiind asimptomatică în momentul externării. Reevaluarea paraclinică arăta : GA = 5500/mmc, 65% PMN, TR. = 300000/mmc, Hb = 10 g%, uree = 19 mg%.

Dat fiind riscul major de grefă bacteriană la pacienta noastră, s-a repetat explorarea echocardiografică, ce a arătat stabilitatea leziunii de IM, FE = 60% şi absenţa vegetaţiilor.

Diagnosticul final a fost de : Bacteriemie cu *E. rhusiopathiae*, Insuficienţă renală funcţională, Anemie secundară prin hemoroizi externi sângerânzi, IM. grd. II, Insuficienţă cardiacă clasa a II-a NYHA.

DISCUŢII

Erysipelothrix rhusiopathiae este inclus în grupul bacililor Gram pozitivi, nesporulaţi, ce cuprinde şi genul *Listeria* şi *Lactobacillus* ; genul Erysipelothrix are 2 specii : *E. rhusiopathiae* şi *E. tonsillarum* (1,9).

Genul *Erysipelothrix* cuprinde microorganisme facultativ anaerobe, nesporulate, ce apar ca bacili cu capete rotunjite, aranjate în scurte lanţuri sau filamente neramificate. Cultivă în jur de 37°C, pe medii aerobe sau facultativ anaerobe, formând colonii mici, transparente, α-hemolitice.

Habitatul natural este reprezentat de diferite specii de mamifere (în special porcii), păsări şi peşti şi posibila contaminare a apelor şi solului, bacilul având o remarcabilă rezistenţă în mediu extern.

Căile de transmitere pot fi: cel mai frecvent, calea cutanată printr-o leziune preexistentă sau un microtraumatism în urma prelucrării oaselor, cărnii, pieilor sau deşeurilor animalelor contaminate, determinând clasic placardul erizipeloid, boala fiind astfel o antropozoonoză cu risc ocupaţional (afectează mai mult bărbaţii lucrători in mediu zootehnic, piscicol, abatoare etc). A fost raportat un număr redus de cazuri de bacteriemie cu localizare endocardică în urma ingestiei de carne de porc neprelucrată termic (2).

Sensibilitatea la antibiotice a *E. rhusiopathiae* este conservată pentru: Penicilină, Cefalosporine, Clindamicină, Imipenem, Tetraciclină, Cloramfenicol, Eritromicină, Fluorochinolone şi este rezistent la Aminoglicozide, Sulfonamide şi Vancomicină.

Identificarea culturilor, care sunt mici, transparente, α-hemolitice, Gram-pozitive, dar care se pot şi decolora (→Gram-negative) este de obicei biochimică, pe galerii Voitek sau API Coryne. S-a încercat şi detecţia rapidă prin teste PCR-specific de gen pe prelevatele de la porci, cu interes epidemiologic (3,4).

Formele clinice ale infecţiei la om cu *E. rhusiopathiae* sunt, după o incubaţie de 1-4 zile:

- Erizipeloidul Rosenbach = dermohipodermită sub forma unui placard erizipeloid în jurul porţii de intrare, respectând în general proximitatatea degetului sau mâinii, însoţiă uneori de limfangită sau limfadenopatie. Vindecarea se poate produce spontan, dar cu riscul recidivelor. S-au citat şi cazuri de fasciită necrozantă cu *Erysipelothrix* (5).
- Forma cutanată difuză = dermită migratoare cu aspect uneori urticarian, posibil asociată cu artrită.
- Artritele septice, ce pot avea ca punct de plecare fie placardul erizipeloid, fie o bacteriemie.
- Infecţia sistemică - este mai puţin frecventă şi este adesea asociată cu apariţia de vegetaţii valvulare (Ao), având ca posibile complicaţii: abcesul miocardic, glomerulonefrita.

Letalitatea citată în aceste endocardite este de 38%, fiind posibil explicată şi prin iniţierea frecventă a tratamentului în endocarditele acute cu Vancomicină, la care bacilul este natural rezistent, urmată de progresia leziunilor valvulare.

Formele de bacteriemie fără endocardită au fost raportate în special la gazdele imunocompromise (6,7,8).

PARTICULARITĂŢILE CAZULUI

Ca particularităţi ale acestui caz putem avea în vedere o incubaţie mai lungă, o posibilă contaminare prin ingestie de carne de porc şi o translocaţie digestivă, vîrsta înaintată ca singur factor de imunodepresie relativă, absenţa determinării endocardice la o pacientă la care am fi suspectat acest tropism predilect şi evoluţia clinică excelentă sub antibioterapie în ciuda comorbidităţilor grave. În final subliniem beneficiul clinic major al identificării cu acurateţe a germenului pe galeriile API Coryne.

BIBLIOGRAFIE

1. Kandler O, Weiss N. Regular non-sporing Gram-positive rods. In: Sneath PHA, Mair NS, Sharpe ME, Holt JG editors. *Bergey's Manual of Systematic Bacterilogy*. vol. 2. Baltimore: Williams& Wilkins, 1986, 1208-1209.

2. Reboli AC, Ferrar WE. *Erysipelothrix rhusiopathiae*: an occupational pathogen. *Clin Microbiol Rev* 1989; 2: 354-359.
3. Bille J, Rocourt J, Swamiathan B. *Listeria* and *Erysipelothrix*. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Yolken RH editors. *Manual of Clinical Microbiology*. 8th ed. Washington: ASM Press, 2003, 467-468.
4. Gorby GL, Peacock jr JE. *Erysipelothrix rhusiopathiae* endocarditis: microbiologic, epidemiologic and clinical features of an occupational disease. *Rev Infect Dis* 1988; 10: 317-325.
5. Simionescu R, Grover S, Shakar R, West BC. Necrotizing fasciitis caused by *E. rhusiopathiae*. *South Med J* 2003; 96 (9): 937-939.
6. Reboli AC, Farrar WE: *Erysipelothrix rhusiopathiae*. In: Mandell GL, Benett JM, Dolin R editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. New York, Edinburgh: Churchill-Livingstone, 2000, 2226-2227.
7. Dale DC. *Infectious diseases - The Clinician's guide to diagnosis, tratement and prevention*. Seattle, Washington: Madrid Center, 2003, 292-294.
8. Coman G, Miron I, Pânzaru C, Carlan M, Rotaru E. Bacteriemie cu *E. Rhusiopathiae* la un copil cu leucemie acută. *Rev Med Chir* 1997; 101 (1-2): 218-220.
9. Buiuc D. *Erysipelothrix*. In: *Tratat de Microbiologie Clinică*. Bucureşti: Ed. Medicală, 1999, 695-696.

NOUTĂŢI

TRANSPLANTUL HEPATIC PENTRU ATREZIA CĂILOR BILIARE - REZULTATELE UNEI EXPERIENŢE DE PESTE 10 ANI

Scopul studiului de faţă este de face cunoscută experienţa autorilor în privinţa transplantului ortotopic de ficat (TOF) la copilul cu atrezie de căi biliare şi de a analiza factorii prognostici şi supravieţuirea pe termen lung. Au fost studiate 332 de intervenţii de TOF, realizate pe 280 de copii, între anii 1986-2000. Analiza univariată şi multivariată, realizată pe lotul de pacienţi intraţi în studiu şi pe lotul de supravieţuitori, a luat în considerare caracteristicile recipienţilor de transplant, ale donatorilor şi particularităţile intervenţiei propriu-zise. Studiul celor 80 de copii supravieţuitori timp de 10 ani după TOF a urmărit parametrii de creştere, terapia imunosupresoare, funcţia hepatică şi funcţia renală. În unele cazuri ficatul transplantat a fost evaluat şi prin puncţie biopsie. Estimarea reabilitării receptorilor de TOF s-a făcut în funcţie de performanţele şcolare şi la locul de muncă. Ratele de supravieţuire pentru toţi pacienţii cu TOF la 1 an, la 5 ani şi la 10 ani au fost 85%, 82% şi respectiv 82%, corespunzător ratelor de supravieţuire pentru toţi primitorii de orice transplant, respectiv 77, 73 şi 71%. Analiza multivariată a identificat 4 factori de prognostic, independenţi: asocierea polispleniei (p=0,3), situaţia UNOS (United Network for Organ Sharing) (p=0,5), vârsta donatorului (p=0,1) şi complicaţiile perioperatorii (p=0,3). La 10 ani după transplant 80 de copii erau în viaţă, cu parametri de creştere şi dezvoltare în limite normale. La 73% dintre aceşti supravieţuitori pe termen lung existau anomalii histologice la nivel hepatic, datorate în special rejetului cronic şi fibrozei centrolobulare. Dintre cei 80 de copii, 63 frecventau şcoli normale iar 55 de copii (69%) aveau rezultate bune. Autorii studiului de faţă afirmă concluzionând că supravieţuirea pe termen lung post-transplant hepatic pentru atrezia căilor biliare este de aşteptat, cu o rată a supravieţuirii la 10 ani de 82%, majoritatea recipienţilor având şi rezultate bune la învăţătură (Fouquet V, Alves A, Branceareau S et al. Long-term outcome of pediatric liver transplantation for biliary atresia: A 10-year follow-up in a single center. *Liver Transpl* 2005; 11 (2): 152-160).

Mihaela Trifan

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 1

CHIRURGIE

ACTUALITĂŢI

TRATAMENTUL CHIRURGICAL CONSERVATOR AL CANCERULUI MAMAR

Anca Neagu, Simona Muscă, S. Slătineanu, M. Pricop
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica a IV-a Obstetrică-Ginecologie

BREAST CONSERVATIVE SURGERY (Abstract): Breast conservative therapy is considered an adequate therapeutical method for early stage breast cancer. Breast conservative treatment consists of partial mastectomy, axillary dissection and radiotherapy. Patient selection is based on clinical, histological and individual factors. The frozen sections examination provides prompt differentiation between benign/malign lesions and precise assessement of the oncologic margins of the specimen. Preoperative marking of nonpalpable breast lesion with hook wire represents a progress for breast conservative treatment. Sentinel lymph node biopsy represents an alternative to axillary dissection, in order to reduce subsequent morbidity. **Key words**: BREAST CONSERVATIVE, FROZEN SECTION, THERAPY, PREOPERATIVE MARKING, SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY

Începând cu 1990, tratamentul conservator al cancerului mamar este considerat o metodă adecvată pentru majoritatea tumorilor cu stadii I şi II, realizând rate de supravieţuire echivalente celor obţinute cu mastectomia totală şi disecţia axilară, păstrând sânul şi demonstrând absenţa unor diferenţe semnificative privind: intervalul fără semne de boală, metastazele la distanţă, cancerul controlateral, recidivele loco-regionale (1).

DEFINIREA TRATAMENTULUI CONSERVATOR ÎN CANCERUL MAMAR

Termenul „mastectomie parţială" cuprinde mai multe variante de tehnică: lumpectomie - ridicarea tumorii împreună cu „suficient" ţesut peritumoral normal, cadranectomie - excizia a 2-3 cm de ţesut normal peritumoral, fascie musculară şi piele, mastectomie parţială - excizia tumorii cu o zonă de ţesut peritumoral normal în condiţii de siguranţă faţă de marginile tumorii, tilectomia - excizia tumorii cu cel puţin 3 cm de ţesut peritumoral.

Disecţia axilară este o etapă importantă a tratamentului conservator în cancerul mamar, având rol în stadializare, control local, prevenirea recurenţelor, indicarea tratamentelor adjuvante şi prognostic.

Radioterapia reprezintă parte integrantă în cadrul protocolului tratamentului conservator al cancerului mamar, reducând frecvenţa recidivelor loco-regionale şi contribuind la ameliorarea supravieţuirilor. Tratamentul adjuvant (chimioterapie, hormonoterapie) se indică în funcţie de factorii de prognostic.

SELECŢIA PACIENTELOR PENTRU TRATAMENT CONSERVATOR

Selecţia cazurilor în vederea aplicării tratamentului chirurgical conservator în cancerul mamar se bazează pe factori: individuali, clinici şi histologici.

A. Factori individuali: sarcina, iradierea anterioară pentru un alt proces malign, boli preexistente, vârsta, istoric familial de cancer mamar.

B. Factori clinici: mărimea tumorii, leziuni multiple în diverse cadrane sau microcalcificări extensive, localizarea tumorii, cancerul mamar inflamator (2,3,4).

C. Factori histologici: marginile exciziei, prezenţa CIE (componentă intraductală extensivă), invazia vasculo-limfatică, tipul histologic, starea ganglionilor axilari. Mai pot fi luaţi în considerare şi alte caracteristici: gradul histologic, ploidia, faza S crescută, expresia oncogenelor (c-erb-B_2, c-myc) (5).

INDICAŢII. CONTRAINDICAŢII

Indicaţii: tumori mai mici de 2,5 cm (pentru unii mai mici de 5 cm), tumoră unică la nivelul unui sân, sâni de volum mic sau mediu, dorinţa pacientei, pacientă cooperantă, carcinomul ductal in situ (CDIS) ocult detectat prin microcalcificări pe mamografie, excizie completă cu margini de siguranţă clare, posibilitatea obţinerii unui rezultat cosmetic favorabil, absenţa contraindicaţiilor pentru iradiere (4).

Contraindicaţii absolute: două sau mai multe tumori primare în diferite cadrane, microcalcificări difuze pe mamografie, radioterapie anterioară la nivelul sânilor, sarcină (primele 2 trimestre), cancerul inflamator, prezenţa metastazelor la distanţă, tumori nediferenţiate.

Contraindicaţii relative: tumori mari în sâni mici, sâni mari şi ptozaţi ce pot crea probleme pentru radioterapie, boli de colagen, unele localizări tumorale (4).

ELEMENTE DE TEHNICĂ CHIRURGICALĂ

A. Excizia tumorii

Chirurgia conservatoare a cancerului mamar presupune realizarea exciziei tumorii cu suficient ţesut adipos şi glandular peritumoral normal, a fasciei marelui pectoral şi pielii adiacente (dacă leziunea este superficială), obţinând un efect cosmetic favorabil în condiţiile unei rezecţii tumorale complete, cu realizarea unei rate a recidivelor cât mai scăzută. Inciziile semicirculare, concentrice cu mamelonul, la nivelul tumorii, dau cele mai bune rezultate cosmetice. În tumorile subareolare sau în boala Paget complexul areolo-mamelonar trebuie excizat, rezultatele cosmetice fiind mai puţin bune. Abordarea tumorii şi disecţia axilară se realizează prin incizii separate. Dacă tumora este localizată în cadranul supero-extern sau în prelungirea axilară, se poate folosi o singură incizie.

Specimenul excizat este marcat, orientat cu ajutorul a 1-3 ligaturi, cu precizarea sensului lor, pentru facilitarea examenului anatomo-patologic extemporaneu. Importanţa examenului extemporaneu este demonstrată de: furnizarea unui diagnostic rapid ce impune conduita ulterioară, stabilirea limitelor oncologice, evitarea rezecţiilor largi şi a intervenţiilor secundare în cazul marginilor pozitive. Aspectul microscopic al marginilor rezecţiei este un element de importanţă majoră în chirurgia mamară conservatoare, fiind considerat cel mai bun predictor al recurenţelor locale. Cazurile cu margini negative au o rată scăzută a recurenţelor.

Definirea marginilor libere este variabilă: 2, 3 sau 5 mm de marginea exciziei. Limita de 2 mm este însă acceptată de majoritatea studiilor. Prezenţa marginilor pozitive impune reexcizia. Dacă reexciziile nu realizează margini pozitive se renunţă la tratament conservator.

B. Reperajul lezional preoperator ghidat ecografic şi disecţia pe fir

Tehnica reperajului preoperator a fost introdusă de Fundeburk şi Flax în 1976, pe parcursul timpului suferind noi îmbunătăţiri.

Indicaţiile reperajului preoperator şi a biopsiei excizionale pe fir ghid sunt reprezentate de : tumori mici, nepalpabile, descoperite cu ocazia unui examen ecografic sau mamografic, tumori de dimensiuni reduse, situate profund în sâni de volum mare, cazuri suspecte în urma decelării microcalcificărilor.

Se folosesc instrumente speciale - ace gradate prevăzute cu un mandren fin terminat în formă de cârlig („hook-wire"), ce va permite fixarea la nivelul tumorii, sub control ecografic. Tehnica este uşor acceptată de paciente, fiind minim invazivă. Disecţia este dirijată pe firul ghid, excizându-se în acest fel tumora şi o cantitate minimă de ţesut peritumoral, suficient însă pentru obţinerea limitelor de siguranţă. Disecţia dirijată face practic imposibilă ratarea exciziei formaţiunii de mici dimensiuni sau excizia transfixiantă.

Rata de succes a reperajului percutan este variabilă dar se raportează, în centre cu practică permanentă şi experienţă, la 95-98%. Rezultatul cosmetic al acestui procedeu este foarte bun, în acelaşi timp reprezentând o metodă de diagnostic histologic valoroasă a leziunilor nepalpabile, cu o sensibilitate de 89-96% (6,7,8).

C. Disecţia axilară

În 1867 C.H. Moore stabileşte că disecţie axilară face parte din tratamentul cancerului mamar.

Disecţia axilară este considerată cea mai fiabilă metodă de evaluare a stării ganglionilor, aceasta reprezentând un factor prognostic de primă importanţă al recurenţelor locale şi supravieţuirii, orientând tratamentul adjuvant (2,9). Indicaţiile disecţiei axilare ţin cont de : vârsta, volumul tumoral, prezenţa invaziei ganglionare clinice. Disecţia axilară poate fi omisă în CDIS, carcinoamele microinvazive, carcinoamele tubulare pure mai mici de 1 cm, carcinoamele medulare şi mucinoase, absenţa invaziei spaţiului vasculo - limfatic. Disecţia axilară poate fi rezervată cazurilor cu ganglioni axilari palpabili sau tumori voluminoase. Disecţia nivelului I axilar reprezintă un predictor fiabil pentru întreaga axilă în 95% din cazuri. Stadializarea axilară este edificatoare când sunt ridicaţi cel puţin 10 ganglioni (10).

D. Limfadenectomia santinelă (LS)

Ideea de limfadenectomie santinelă a fost introdusă de Cabanas(1977) în studiile sale despre carcinomul penian, pentru a scuti pacienţii de morbiditatea unei limfadenectomii lărgite. Studierea ganglionului santinelă (GS) în cancerul mamar a început în anii 1994-1995, fiind iniţiată de Giuliano şi Krag (11,12). Biopsia GS reprezintă o alternativă pentru disecţia axilară, scutind paciente atent selectate de o limfadenectomie regională inutilă şi marcată de morbiditate.

LS se adresează în principal cazurilor de cancer mamar descoperite prin screening mamografic. De asemenea poate fi practicată cu succes în cazurile de cancer precoce : in situ, microinvaziv, dar şi tumorilor în stadiile T1 şi T2 fără adenopatie decelabilă clinic.

Succesul LS este apreciat în majoritatea studiilor la aproximativ 90%. Acurateţea cu care GS certifică starea axilei este cuprinsă între 95-100%. Problema cea mai importantă este însă cea a metastazelor oculte.

SUPRAVEGHEREA POSTTERAPEUTICĂ

Planul specific de supraveghere se realizează atât pentru evaluarea corectitudinii şi eficacităţii tratamentului, a surprinderii cât mai precoce a recurenţelor locale şi metastazelor cât şi pentru depistarea apariţiei unui nou proces neoplazic în sânul controlateral.

Frecvenţa controalelor este la 3 luni în primul an după intervenţie, la 6 luni în al doilea an, ulterior anual. Cu ocazia acestora se practică examen clinic senologic, examenul ecografic şi mamografic, biopsia formaţiunilor suspecte a fi recidive, examenul ecografic pelvin şi hepatic, radiografia pulmonară, scintigrafie osoasă a întregului schelet şi examenul sângelui şi urinii. Frotiul cito-diagnostic Babeş-Papanicolaou se practică de rutină.

Investigaţii suplimentare precum CT, RMN, markeri tumorali evaluaţi în dinamică - CEA, CA 27, CA 15-3, se indică doar în cazurile selectate. La toate pacientele la care s-a prescris tratament hormonal cu tamoxifen, se efectuează anual biopsia de endometru, pentru surprinderea eventualelor hiperplazii atipice sau a cancerului de endometru.

RECIDIVELE

Recidiva reprezintă reapariţia procesului canceros după o perioadă de timp de la tratamentul primar. Radioterapia reduce riscul recurenţelor locale cu aproximativ 50% (13).

A. Frecvenţa recidivelor

Variază în limite largi în literatură, fiind condiţionată de diverşi factori : tehnica chirurgicală folosită în cadrul tratamentului conservator, selecţia pacientelor, indicarea şi calitatea tratamentului adjuvant.

75-90% din recurenţe apar în imediata vecinătate a vechii incizii. În cazul tumorilor T1, recurenţele sunt de 6%, respectiv 10% pentru tumori T2. Prezenţa invaziei ganglionare creşte riscul recidivelor. Pentru recurenţele axilare supravieţuirea la 5 ani este de 35-49% (14). Detectarea precoce a recurenţelor îmbunătăţeşte prognosticul.

B. Factorii de risc ai apariţiei recidivelor sunt : vârsta tânără a pacientelor, dimensiunea mare a tumorii, tipul histologic respectiv carcinomul lobular invaziv, prezenţa componentei intraductale extensive, gradul histologic crescut, invazia ganglionară, invazia marginilor exciziei, necroza tumorală, invazia spaţiului vasculo–limfatic (ISVL), multifocalitatea, doza de iradiere insuficientă, aplicarea tardivă a radioterapiei. Invazia ganglionară reprezintă un predictor important al recidivelor, frecvenţa acestora la 5 ani fiind de 19-27% (15,16, 17,18).

C. Tratamentul recidivelor

Recidivele cu dimensiuni mai mici de 2 cm, mobile, fără invazia tegumentelor, pot fi tratate prin reexcizie. Cazurile care nu au primit radioterapie în cadrul tratamentului primar vor fi iradiate. Mastectomia „de salvare" pentru recidivele apărute post - tratament conservator prezintă rezultate mai bune decât în cazul intervenţiilor practicate la nivelul peretelui toracic pentru recurenţe apărute după mastectomie (4). În cazul recidivelor axilare se practică repetarea disecţiei axilare, excizia ganglionilor supraclaviculari, radioterapie sau terapie sistemică.

CONCLUZII

Tratamentul chirurgical conservator al cancerului mamar reprezintă o realitate şi un procedeu adecvat pentru tumori stadiul I şi majoritatea tumorilor stadiul II. Ţări care beneficiază de screening în cancerul mamar au un procent ridicat al operaţiilor conservatoare. Este doar o problemă de timp până când această formă de terapie va fi acceptată în totalitate şi practicată pe scară din ce în ce mai largă, în toată lumea.

BIBLIOGRAFIE

1. Cody III HS. Changing concepts in breast cancer surgery. *Eur J Cancer* 2004 ; 2 (3) : 30-31.
2. Ozmen Z, Muslamanoglu M, Cabioglu N. Increased false negative rates in sentinel lymph node biopsies in patients with multi-focal breast cancer. *Br Canc Res Treatm* 2002 ; 76(3) : 269-282.

3. Pricop M. Cancerul mamar inflamator. In: *Oncologie ginecologică clinică*. Iaşi: Ed. Polirom, 2000, 8. 335-341.
4. Pricop M. Tratamentul conservator al cancerului mamar. In: *Oncologie ginecologică clinică*. Iaşi: Ed. Polirom, 2000, 11. 374-384.
5. Boyages J, Connolly JL, Harris SJ. *The pathology reporting of breast cancer: definition of an extensive intraductal component*. Boston: Harvard Medical School, 2001, 1-10.
6. Brenner RJ, Bassett LW, Fajardo LL. Stereotactic core-needle breast biopsy: a multi-institutional prospective trial. *Radiol* 2001; 218 (3): 866-872.
7. Verkooijen HN. Diagnostic accuracy of stereotactic large-core needle biopsy for nonpalpable breast diseases: Results of a multicenter prospective study with 95% surgical confirmation. *Int J Cancer* 2002; 99 (6): 853-859.
8. Shin SJ, Rosen PP. Excisional biopsy should be performed if lobular carcinoma in situ is seen on needle core biopsy. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126 (6): 697-701.
9. Rack B, Wolfgang J, Gerber B. Patients with recurrent breast cancer: does the primary axillary lymph node status predict more aggressive tumor progression?. *Br Canc Res Treatm* 2003; 82 (2): 83-92.
10. Pricop M. Disecţia axilară în tratamentul cancerului mamar. In: *Oncologie ginecologică clinică*. Iaşi: Ed. Polirom, 2000, 10. 352-367.
11. Euhus DM, Peters GN, Leitch AM. Validating the performance of the mammary sentinel lymph node team. *J Surg Oncol* 2002; 79: 209-215.
12. Paganelli G, Luini A, Veronesi U. Radioguided occult lesion localization (ROLL) in breast cancer. *Q J Nucl Med* 2002; 46: 145-151.
13. Du X, Freeman JL. Survival of women after breast conserving surgery for early stage breast cancer. *Br Canc Res Treatm* 2002; 72 (1): 23-31.
14. Clemons M, Danson S, Hamilton T. Locoregionally recurrent breast cancer incidence, risk factors and survival. *Canc Treatm Rev* 2001; 27: 67-82.
15. Buchholz TA, Hortobagi GN. Sequencing of surgery, systemic therapy and radiation for the patients with invazive breast cancer. *Women's Oncol Rev* 2001; 1: 349-354.
16. Chapelon FC,Gerber M. Reproductive factors and breast cancer risk.Do they differ according to age and diagnosis. *Br Canc Res Treatm* 2002; 72 (2): 107-115.
17. Haid A, Wuhrer RK, Knauer M. Morbidity of breast cancer patients following complete axillary dissection or sentinel node biopsy only: a comparative evaluation. *Br Canc Res Treatm* 2002, 73 (1): 31-36.
18. Sasson AR, Fowble B, Hanlon AL. Lobular carcinoma in situ increases the risk of local reccurence in selected patients with stages I and II breast carcinoma treated with conservative surgery and radiation. *Cancer* 2001; 91: 1-10.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 1

CHIRURGIE **ACTUALITĂŢI**

CANCERUL TIROIDIAN DIFERENŢIAT STADIALIZARE ŞI SISTEME DE SCOR PROGNOSTIC

R. Dănilă[1], Lidia Andriescu[1], A. Grigorovici[1], C. Dragomir[1], B. Găluşcă[2], Carmen Vulpoi[2], Cristina Ungureanu[2], Voichiţa Mogoş[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica a III-a Chirurgie
2 Clinica de Endocrinologie

DIFFERENTIATED THYROID CANCER - STAGING AND PROGNOSTIC SYSTEMS (Abstract): Differentiated thyroid cancer (DTC), including papillary and follicular carcinoma with histological variants, has an excellent prognosis; nevertheless a subset of these tumours is clinically aggressive and, in some patients, fatal. Treatment of DTC remains controversial, regarding the extent of primary surgical resection, the need for lymph node dissection and the role of postoperative radioactive iodine ablation. In addition to the widely accepted TNM classification, recognition of significant risk factors and developing of staging systems, such as AMES, AGES, MACIS, MSKCC and NTCTCS, has helped to identify the patients with a potential aggressive course of the disease and high risk of recurrence. This has allowed the development of a rational and selective approach to therapy, thus, avoiding excessive treatment and subsequent morbidity without compromising the oncological outcome. **Key words**: DIFFERENTIATED THYROID CANCER, STAGING, RISK FACTORS, PROGNOSTIC SYSTEMS

Cancerul tiroidian diferenţiat (CTD), reunind tipurile histologice papilar şi folicular (cu variantele lor), reprezintă aproximativ 90 % din totalul neoplaziilor tiroidiene şi este responsabil de 70 % din decesele prin cancer tiroidian (1).

Deşi frecvenţa acestei neoplazii este în creştere, istoria naturală prelungită şi mortalitatea scăzută justifică denumirea de "cancer uitat" şi explică lipsa unor trialuri prospective randomizate care să tranşeze disputele privind managementul CTD – amploarea tiroidectomiei, necesitatea evidării ganglionare cervicale, administrarea de iod radioactiv postoperator (2).

Astfel, dacă pentru cazurile încadrate în grupa de risc înalt, tratamentul standard este reprezentat de tiroidectomie totală (urmată de administrarea de iod radioactiv), atitudinea în faţa cazurilor cu risc scăzut (sau intermediar) este controversată (3).

Aceste controverse sunt legate în primul rând de amploarea gestului chirurgical – tiroidectomie totală sau „near total" (cu administrare de iod radioactiv postoperator) versus intervenţii mai limitate, de tipul lobectomie / lob(istm)ectomie (4).

Tiroidectomia totală de principiu este susţinută de următoarele argumente:

- carcinomul papilar este frecvent multifocal;
- chiar leziunile de mici dimensiuni pot evolua agresiv spre dediferenţiere;
- frecvenţa recidivelor este mai mare după tiroidectomiile limitate;
- morbiditatea postoperatorie specifică (leziuni recurenţiale şi paratiroidiene) este minimă la operatorii experimentaţi;

- reintervenţiile de totalizare sunt asociate cu o morbiditate crescută ;
- dozarea tireoglobulinei este posibilă în monitorizarea postoperatorie ;
- iodul radioactiv poate fi utilizat atât pentru diagnosticul cât şi pentru controlul metastazelor.

Tiroidectomia totală cu limfadenectomia compartimentului cervicocentral este recomandată ca tratament standard al CTD de către Societatea Germană de Chirurgie, concepţie terapeutică agreată şi de autorii acestui articol.

Argumentele pentru o intervenţie mai limitată, de tipul lob(istm)ectomie, sunt formulate astfel :

- nu există o diferenţă de supravieţuire faţă de tiroidectomia totală ;
- riscul redus de conversie a carcinoamelor diferenţiate în nediferenţiate ;
- recidiva locală poate fi rezolvată prin reintervenţie ;
- frecvenţa recidivei în lobul restant este considerabil mai mică (sub 5 %) decât multifocalitatea raportată microscopic ;
- morbiditate postoperatorie redusă ;
- dacă este necesar, reziduul tumoral poate fi ablaţionat cu iod radioactiv, practic fără morbiditate.

În consecinţă, în ultimile două decade, o serie de autori au încercat, prin studii ample retrospective, identificarea unor factori de risc şi gruparea acestora în sisteme de scor prognostic, dar până în acest moment nu există un consens în ceea ce priveşte relevanţa lor clinică (5).

Factorii de risc au fost împărţiţi în două categorii : factori legaţi de tumoră - tipul histologic, mărimea tumorii, invazia extratiroidiană şi prezenţa metastazelor la distanţă şi factori legaţi de pacient – cel mai important fiind vârsta în momentul diagnosticului.

Cele mai frecvent utilizate clasificări sunt : TNM (Hermanek şi Sobin, 1992), AMES (Cady şi Rossi, 1988), AGES (Hay şi colab. 1987), MACIS (Hay şi colab. 1993), Memorial Sloan-Kettering Cancer Institute (Shah et al. 1992) şi National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study (1998).

Pe plan internaţional, sistemul utilizat pentru stadializarea cancerului tiroidian este sistemul pTNM, modificat de catre AJCC (American Joint Commission on Cancer) şi UICC (6). Astfel, la criteriile uzuale de stadializare pentru neoplaziile organelor solide (dimensiunea şi invazivitatea tumorii, metastazele ganglionare şi la distanţă), pentru cancerul tiroidian se adaugă tipul histologic şi vârsta pacientului.

Conform acestui sistem de stadializare, pacienţii sub 45 de ani, fără metastaze la distanţă se încadrează în stadiul I, respectiv în stadiul II dacă sunt prezente metastaze la distanţă, indiferent de caracterul tumorii primare şi prezenţa adenopatiilor neoplazice (tab. I).

TABELUL I

Clasificarea TNM / AJCC - UICC

Tumora primară (T)
  T0 = fără evidenţă de tumoră primară
  T1 = tumoră ≤ 1 cm în diametrul cel mai mare, limitată la tiroidă
  T2 = tumoră între 1 - 4 cm în diametrul cel mai mare, limitată la tiroidă
  T3 = > 4 cm în diametrul cel mai mare, limitată la tiroidă
  T4 = tumoră de orice dimensiuni care depăşeşte capsula tiroidiană
Adenopatii regionale (N)
  N0 = absenţa metastazelor ganglionare
  N1 = metastaze ganglionare cervicale prezente
    N1a = ipsilaterale
    N1b = bilaterale, controlaterale cervicale sau mediastinale
Metastaze la distanţă (M)
  M0 = absenţa metastazelor la distanţă
  M1 = metastaze la distanţă prezente

În prima variantă, clasificarea AMES (Lahey Clinic Foundation, 1979) lua în considerare trei factori de risc : vârsta (limită de 40 ani pentru bărbaţi şi 50 ani pentru femei), sexul şi tipul histologic (papilar/folicular).

În 1988, Cady şi Rossi, concluzionând rezultatele unui studiu pe 821 pacienti, adaugă doi parametri - mărimea tumorii şi extensia locală şi la distanţă, definind două categorii de risc - scăzut şi înalt (tab. II) (7).

Pe un lot de 858 de cazuri de cancer papilar, cercetătorii de la Clinica Mayo au elaborat un sistem de scor prognostic care include vârsta, gradingul tumoral, extensia extratiroidiană şi mărimea tumorii (AGES) (8) (tab. III).

Acest sistem a fost modificat ulterior prin renunţarea la gradingul tumoral (care nu este disponibil în toate centrele) şi introducerea unui parametru legat de amploarea gestului chirurgical iniţial - MACIS (9)(tab. IV).

Criticii acestor sisteme de clasificare in două categorii - cu risc scăzut şi crescut, aduc în discuţie faptul că există totuşi pacienţi din prima categorie care evoluează spre recidivă şi deces (1). Într-un studiu amplu, Kitamura şi colab. (1999) au constatat o mortalitate de peste 10 % la pacienţii încadraţi în stadiile I şi II, conform clasificării TNM - AJCC (10).

Clasificarea elaborată de Memorial Sloan-Kettering Cancer Institute, pe un lot

TABELUL II

Clasificarea AMES

Risc scăzut Supravieţuire 20 ani - 99%
  Pacienţi tineri (bărbaţi ≤40, femei ≤50) fără metastaze la distanţă
  Pacienţi în vârstă cu
tumori papilare intracapsulare
tumori foliculare cu minimă invazie capsulară
cancere < 5 cm, fără metastaze la distanţă

Risc înalt Supravieţuire 20 ani - 55%
toţi pacienţii cu metastaze la distanţă
tumori papilare cu extensie extracapsulară
tumori foliculare cu invazie capsulară importantă
cancere ≥ 5 cm la pacienţi în vîrstă (bărbaţi >40, femei >50)

TABELUL III

Clasificarea AGES

AGES
Scor prognostic = 0.05 × vârsta (daca vârsta ≥ 40)
+ 1 (grad 2)
+ 3 (grad 3 sau 4)
+ 1 (extensie extratiroidiană)
+ 3 (metastaze la distanţă)
+ 0.2 × dimesiunea tumorii (cm diametru maxim)
Supravieţuire la 20 ani :
≤3.99 = 99%
4-4.99 = 80%
5-5.99 = 67%
≥6 = 13%

TABELUL IV
Clasificarea MACIS

MACIS
Scor prognostic = 3.1 (vârsta < 40) sau 0.08 × vârsta (vârsta ≥ 40)
+ 0.3 × dimensiunea tumorii (cm diametru maxim)
+ 1 (dacă a fost rezecată incomplet)
+ 1 (dacă este local avansată)
+ 3 (dacă are metastaze la distanţă)
Supravieţuire la 20 ani :
<6 = 99%
6-6.99 = 89%
7-7.99 = 56%
≥8 = 24%

TABELUL V
Clasificarea Memorial Sloan-Kettering Cancer Institute

Risc scăzut			
45 % cazuri	100 % supravieţuire la 20 ani		
< 45 ani			
carcinom papilar			
absenţa metastazelor la distanţă			
fără extensie extratiroidiană			
Risc înalt			
22 % cazuri	57 % supravieţuire la 20 ani		
> 45 ani			
carcinom folicular			
metastaze la distanţă			
extensie extratiroidiană			
Risc intermediar			
33 % cazuri	95 % supravieţuire la 20 ani		
< 45 ani			• > 45 ani
carcinom folicular			• papilar
metastaze la distanţă		sau	• absenţa MTS
tumoră > 4 cm			• < 4 cm
extensie extratiroidiană			• fără extensie extratiroidiană

de 1038 cazuri (10), a identificat prin analiza multivariată, următorii factori de risc : vârsta, dimensiunea tumorii, extensia extratiroidiană, tipul histologic. Aceşti autori introduc o categorie de risc intermediar, formată din pacienţii cu risc scăzut (< 45 ani) cu tumori cu risc înalt, sau din pacienţi cu risc înalt (> 45 ani) cu tumori cu risc scăzut (tab. V).

Cel mai recent sistem prognostic a fost realizat de National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Registry Group, fiind rezultatul unui trial prospectiv multicentric (14 centre din SUA) realizat pe un număr de 1607 cazuri şi publicat în 1998 (12).

Studiul a luat în considerare vârsta, tipul histologic, dimensiunea tumorii, multifocalitatea, extensia extraglandulară, metastazele la distanţă şi gradul de diferenţiere tumorală, realizând o clasificare în patru stadii: NTCTCS I (43%), II (24%), III (24%), şi stadiul IV (9%).

Agresivitatea crescută a tipului histologic folicular (comparativ cu cel papilar) este controversată, dar este unanim acceptat că unele subtipuri histologice au semnificaţie prognostică negativă : carcinomul cu celule Hürthle (12), cu celule înalte sau insular (14).

Multifocalitatea microscopică este raportată la 87,5% din cazuri (15), dar recurenţa în lobul restant este de numai 4,6 - 8% (16), fiind recunoscut faptul că multifocalitatea microscopică nu are semnificaţie prognostică.

Deşi s-a constatat că metastazele limfatice se asociază cu un risc crescut de recidivă şi pot suferi chiar o transformare anaplastică, doar studiile cu un recul mai mare de 10-15 ani au arătat o diferenţă semnificativă în supravieţuire (17).

Frecvenţa metastazelor limfatice microscopice este mare (60 - 90%), dar numai 5 - 15% din pacienţii cu CTP la care nu s-a efectuat evidare ganglionară cervicală profilactică vor dezvolta ulterior adenopatii macroscopice şi recidiva bolii.

În încercarea de a creşte acurateţea acestor clasificări, s-a încercat identificarea unor markeri tumorali dar care, cel puţin pînă în acest moment, nu sunt la fel de relevanţi ca în alte neoplazii :

- aneuploidia ADN ; Pasieka (1992) recomandă adăugarea acestui factor la clasificarea AMES (18) ;
- activitatea adenilatciclazei (19) ;
- mutaţia genei p 53 (20) ;
- prezenţa factorului de creştere endotelială - EGF (21) ;
- expresia oncogenelor ret-PTC este asociată cu un prognostic nefavorabil (22) ; studii recente nu confirmă această ipoteză (23).

CONCLUZII

În încercarea de a standardiza tratamentul CTD, neoplazie cu frecvenţă în creştere, s-au elaborat numeroase sisteme de scor prognostic, dar până în acest moment nu s-a ajuns la un consens în ceea ce priveşte relevanţa lor clinică.

Stratificarea pacienţilor cu cancer tiroidian diferenţiat este necesară pentru realizarea conceptului de terapie selectivă - evitarea unei agresivităţi terapeutice inutile pentru leziuni cu potenţial evolutiv benign sau radicalitate oncologică insuficientă în cazul unor leziuni anticipate a avea un comportament biologic agresiv.

BIBLIOGRAFIE

1. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the US, 1985–1995. *Cancer* 1998 ; 83 : 2638–2648.
2. *** AACE/AAES medical/surgical guidelines for clinical practice : management of thyroid carcinoma. *Endocrine Practice* 2001 ; 7(3) : 203-220.
3. Shaha AR. Thyroid cancer : Extent of thyroidectomy. *Cancer Control* 2000 ; 7 (3) : 240-245.
4. Mazzaferri EL, Kloos RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 ; 86 (4) : 1447-1463.
5. Dean DS, Hay DI. Prognostic indicators in differentiated thyroid carcinoma. *Cancer Control* 2000 ; 7 (3) : 229-239.
6. Fleming ID, Cooper JS, Henson DE et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 5th ed. American Joint Committee on Cancer. Philadelphia : Lippincott-Raven, 1997.
7. Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1988 ; 104 : 947-953.
8. Hay ID, Grant CS, Taylor WF et al. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma : a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery* 1987 ; 102 : 1088-1095.
9. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR et al. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma : development of a reliable prognostic scoring system is a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery* 1993 ; 114 : 1050-1058.

10. Kitamura Y, Shimizu K, Nagahama M et al. Immediate causes of death in thyroid carcinoma : clinicopathological analysis of 161 fatal cases. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 ; 84 : 4043-4049.
11. Shah JP, Loree TL, Dharker D et al. Prognostic factors in differentiated carcinoma of the thyroid gland. *Am J Surgery* 1992 ; 164 : 658-661.
12. Sherman SI, Brierley JD, Sperling M, et al. Prospective multicenter study of thyroid carcinoma treatment : initial analysis of staging and outcome. National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Registry Group. *Cancer.* 1998 ; 83 : 1012-1021.
13. Watson RG, Brennan MD, Goellner JR et al. Invasive Hürthle cell carcinoma of the thyroid : natural history and management. *Mayo Clin Proc.* 1984 ; 59 : 851-855.
14. Terry JH, St John SA, Karkowski FJ et al. Tall cell papillary thyroid cancer : incidence and prognosis. *Am J Surg* 1994 ; 168 : 459-61.
15. Katoh R, Sasaki J, Kurihara H, Suzuki K, Iida Y, Kawaoi A. Multiple thyroid involvement (intra-glandular metastasis) in papillary thyroid carcinoma. A clinicopathologic study of 105 consecutive patients. *Cancer* 1992 ; 70 : 1585-90.
16. Baker RR, Hyland J. Papillary carcinoma of the thyroid gland. *Surgery, Gynecology & Obstetrics* 1985 ; 161 : 546-50.
17. Hughes CJ, Shaha AR, Shah JP et al. Impact of lymph node metastasis in differentiated thyroid cancer. *Head Neck* 1996 ; 18 : 127-32.
18. Pasieka JL, Zedenius J, Auer G et al. Addition of nuclear DNA content to the AMES risk-group classification for papillary thyroid cancer. *Surgery* 1992 ; 112 : 1154-1160.
19. Siperstein AE, Zeng QH, Gum ET, et al. Adenylate cyclase activity as a predictor of thyroid tumor aggressiveness. *World J Surg* 1988 ; 12 : 528-533.
20. Fagin JA, Matsuo K, Karmaker A. High prevalence of mutations of the p53 gene in poorly differentiated human thyroid carcinomas. *J Clin Invest* 1993 ; 91 : 179-184.
21. Duh QY, Gum ET, Gerend PL et al. Epidermal growth factor receptors in normal and neoplastic thyroid tissue. *Surgery* 1985 ; 98 : 1000-1007.
22. Sugg SL, Zheng L, Rosen IB et al. Ret/PTC-1, -2, and -3 oncogene rearrangements in human thyroid carcinomas : implications for metastatic potential ? *J Clin Endocrinol Metab* 1996 ; 81 : 3360-3365.
23. Learoyd DL, Messina M, Zedenius J et al. RET-PTC and RET tyrosine kinase expression in adult papillary thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 ; 83 : 3631-3635.

NOUTĂŢI

MATERIALE ŞI TEHNOLOGII CONTEMPORANE ÎN REALIZAREA RESTAURĂRILOR INTEGRAL CERAMICE

Impactul pe care restaurările integral ceramice îl au în terapia protetică suscită interesul specialiştilor şi, implicit, al producătorilor de materiale şi tehnologii ceramice. Acestea înregistrează o dezvoltare continuă şi spectaculoasă, tinzând spre deziderate comune precum adaptare marginală, proprietăţi biomecanice şi estetice superioare. Autorul realizează o trecere în revistă a evoluţiei şi progresului materialelor şi a tehnologiilor existente, utilizate în realizarea nucleelor ceramice şi a aparatelor conjuncte integral ceramice, luând în discuţie diferitele materiale şi proprietăţile lor, rezultatele raportate ale experimentelor in vivo şi in vitro, tehnologiile de proiectare şi execuţie, criteriile de alegere a pacienţilor şi limitele acestor restaurări. Informaţiile existente sugerează că datele clinice asupra succesului acestor restauraţii sunt relativ reduse, rezultatele pe termen lung fiind fundamentale în evaluarea corectă a acestor tehnologii (Raigrodski AJ. Contemporary materials and technologies for all-ceramic fixed partial dentures : A review of the literature. *J Prosthet Dent* 2004 ; 92 : 557-562).

Oana Ţănculescu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 1

CHIRURGIE **ARTICOLE ORIGINALE**

DIVERSIFICAREA TRATAMENTULUI CHIRURGICAL AL STENOZELOR POSTCAUSTICE ALE TUBULUI DIGESTIV SUPERIOR ÎN RELAŢIE CU COMPLEXITATEA LEZIUNILOR EXPERIENŢA CLINICII A III-A CHIRURGIE ÎN ULTIMII 10 ANI

Cristina Dăscălescu, Cr. Bulat, R. Dănilă, Cr. Dragomir, M. Stoian
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica a III-a Chirurgie

TAYLORED SURGICAL TREATMENT FOR POSTCAUSTIC STENOSIS OF SUPERIOR DIGESTIVE TRACT (Abstract) : The ingestion of caustic substances generates severe lesions of superior digestive tract, leading to stenosis in 50% of patients, of which almost 50% will require surgical treatment. A number of 29 patients with caustic lesions were treated in the IIIrd Surgical Unit from 1993 to 2004. The most frequent corrosive agent was a strong alkaline solution. The location of the postcaustic strictures was esophageal in 18 cases, esophago-gastric in 7 cases and laryngo-pharyngo-esophageal in 4 cases. Surgical procedures consisted of 8 esophagoplasties with ascending colon and ileum, 12 with left colon, 3 with transverse colon and splenic flexure, and in 5 cases transhiatal resection with cervical esogastric anastomosis. 5 patients required gastric resections of variable extent, in addition to the esophageal reconstruction : antrectomy with troncular vagotomy – 1 case, subtotal gastrectomy - 3 cases and total gastrectomy – 1 case. In the group with pharyngeal lesions, esophageal reconstruction followed pharyngoplasty with cutaneous tube performed in the ENT department. Hospital mortality rate was 3,4 % (1 case). Postoperative morbidity of 20,6 % consisted of cervical anastomosis leakages in 2 cases and pleural effusions in 4 cases. Surgical treatment of the postcaustic strictures of the upper digestive tract must be adapted to the location and severity of the lesions, requiring adequate operative experience and special pre- and postoperative care.

Key words : POST CAUSTIC LESIONS, ESOPHAGEAL REPLACEMENT, ESOPHAGEAL RESECTION

Ingestia de substanţe caustice constituie şi astăzi o cauză de leziuni severe ale tractului digestiv superior. În 50% din cazuri leziunile evoluează spre stenoză iar 50% din aceste cazuri vor necesita tratament chirurgical.

Gravitatea şi complexitatea leziunilor este în relaţie cu natura substanţelor ingerate şi cu starea de agregare a agentului corosiv. Cel mai adesea stenozele sunt localizate la nivelul esofagului (70%), apoi la nivelul stomacului (20%) şi faringelui (10%). Stenoze esogastrice sunt întâlnite în aproximativ 14% din cazuri, iar în 9-10% din cazuri apar leziuni complexe ale conductelor aero-digestiv laringo-faringo-esofagian (1,2).

Cel mai frecvent incriminate sunt soluţiile corozive alcaline care, spre deosebire de cele antrenate de acizi, realizează o rapidă penetrare a ţesuturilor şi pot produce leziuni extinse, progresive şi de vecinătate ale întregului tub digestiv superior. Alcalii au potenţial de dispersare a stratului lipidic producând o necroză de lichefiere şi saponificare în mucoasă, submucoasă şi musculara esofagiană în special, dar şi a stomacului. Acizii produc necroza de coagulare, din care rezultă o escară protectivă ce întârzie penetrarea şi limitează acţiunea toxicului. Deşi se consideră că ar cruţa esofagul, acizii puternici penetrează mucoasa esofagiană şi pot produce leziuni severe, în peste 50% din cazuri (3).

MATERIAL ŞI METODĂ

În acest studiu au fost incluşi 29 pacienţi operaţi în Clinica a III-a Chirurgie în intervalul februarie 1993 - februarie 2004.

Protocolul de investigare a inclus examenul clinic, endoscopic, radiologic, bronhoscopic şi computertomografic (CT). Examenul clinic a consemnat: disfagie totală - 21 cazuri, disfagie pentru solide şi semisolide - 8 cazuri, regurgitaţii - 9 cazuri, hemoragii reduse post dilataţii - 7 cazuri şi tulburări respiratorii în 8 cazuri (4 cazuri cu traheostomie).

Examenul radiologic baritat şi endoscopia digestivă superioară s-au efectuat la toţi pacienţii, cu prelevare de biopsii la pacienţii cu stenoze vechi sau atunci când agentul corosiv nu a fost precizat.

Examenul laringoscopic a fost necesar pentru evaluarea gradului de afectare al căilor aeriene superioare şi a hipofaringelui iar bronhoscopia s-a efectuat la 2 pacienţi cu suspiciune de fistulă esobronşică. La 2 pacienţi cu examen biopsic neconcludent, investigaţiile au fost completate cu examenul CT.

În relaţie cu localizarea şi gravitatea leziunilor, pacienţii au fost împărţiţi in 3 grupe: stenoze localizate numai la nivelul esofagului, pacienţi cu stenoze esogastrice şi pacienţi cu stenoze faringo-laringo-esofagiene.

Afectarea exclusiv a esofagului a fost constatată în 18 din cazuri (10 femei şi 8 bărbaţi), consecinţă a ingestiei de sodă caustică (4 cazuri), acid sulfuric (3 cazuri), iar într-un caz substanţa nu a putut fi precizată. Cu excepţia unui caz la care s-a efectuat numai gastrostomie (opţiunea pacientului), tratamentul chirurgical al stenozei s-a realizat la 17 pacienţi, indicaţiile fiind reprezentate de dilataţiile dificile, inclusiv un caz de perforaţie esofagiană în cursul tentativei de autodilataţie. Procedeele chirurgicale de reconstrucţie au constat în bypass esofagian în 12 cazuri - 2 cu ileocolon drept, 9 cu colon stâng şi unul cu colon transvers şi unghi splenic. Esofagectomia subtotală transhiatală, urmată de ascensionarea stomacului şi anastomoză cervicală, a fost efectuată în 5 cazuri (tab. I).

Evoluţia postoperatorie a fost grevată de un deces la 48 ore printr-o stare septică gravă, provocată probabil de o mediastinită după un bypass cu colon stâng.

Tot după esofagoplastie cu colon stâng s-au înregistrat 2 fistule anastomotice cervicale, dintre care una cu debit redus care a fost cu succes tratată conservator. Cea de-a doua, cu debit mare, s-a închis cu preţul unei stenoze care a răspuns iniţial la dilataţii, pentru ca ulterior să necesite o reintervenţie de plastie.

TABELUL I
Tipuri de intervenţii practicate

Intervenţii asupra esofagului		Intervenţii asupra stomacului		Intervenţii asupra faringelui
Bypass cu:		Gastrostomie	- 1	Faringoplastie cu tub cutanat - 4
ileocolon drept	- 8	Stricturoplastie antrală	- 1	
colon stâng	- 13	Antrectomie + vagotomie	- 1	
colon transvers	- 1	Rezecţii gastrice		
+ unghi splenic	- 3	Pean Billroth I	- 2	
Esofagectomie transhiatală şi		Billroth II	- 1	
esofagoplastie cu stomac	- 5	Gastrectomie totală	- 1	

După rezecţiile esofagiene, în 2 cazuri au apărut revărsate pleurale, cu evoluţie favorabilă sub tratament conservator. Rezultatele funcţionale au fost bune, deglutiţia reluându-se fără dificultate, iar controalele efectuate la 2-6-12 luni nu au semnalat decât un grad redus de disfagie la o pacientă cu rezecţie şi anastomoză esogastrică.

Stenoze esogastrice au fost diagnosticate la 7 pacienţi (3 bărbaţi şi 5 femei). Agentul corosiv a fost soda caustică în 6 cazuri, acidul sulfuric la 1 caz şi neprecizat la 1 caz. Bypass-ul esofagian s-a realizat cu ileocolon drept în 5 cazuri, colon stâng în 2 cazuri şi colon transvers cu unghi splenic într-un caz.

Afectarea concomitentă gastrică este dificil de apreciat preoperator în cazul stenozelor esofagiene strânse care nu permit trecerea endoscopului sau a substanţei de contrast, situaţie care a fost întâlnită la 4 pacienţi. Astfel, în 3 cazuri, intraoperator s-a constatat existenţa unor stenoze antropilorice care au necesitat, pe lângă substituţia esofagiană, efectuarea unei plastii antrale (1 caz), o antrectomie cu vagotomie tronculară şi respectiv o rezecţie tip Hoffmeister-Finsterer urmată de anastomoză colo-duodenală. Într-un alt caz, intraoperator s-a constatat un stomac mic, retractat, transformat într-un bloc scleros practic fără capacitate şi, în condiţiile neprecizării momentului şi naturii substanţei corosive ingerate, s-a practicat gastrectomie totală şi bypass esofagian cu colon transvers şi unghi splenic (tab. I).

La o pacientă, la care iniţial s-a intervenit în urgenţă pentru o perforaţie esofagiană minimă în cursul dilataţiei, intraoperator s-a constatat un stomac mic, transformat într-un tub rigid, care nu a permis nici efectuarea unei gastrostomii de alimentare. În consecinţă, s-a efectuat jejunostomie, urmată la o lună de esofagoplastie cu ileocolon drept, implantarea colonului făcându-se in duoden.

Concomitenţa stenozei gastrice a putut fi obiectivată preoperator la 2 pacienţi, la care după tratamentul dilatator al stenozei, odată cu reluarea alimentaţiei au apărut vărsăturile. Examenul radiologic cu substanţa de contrast a constatat prezenţa stricturii antrale, pentru care s-a practicat rezecţie gastrică tip Péan. Ulterior, refacerea rapidă a stenozei esofagiene a impus şi efectuarea esofagoplastiei. Un caz particular este cel al unui pacient la care, în cursul intervenţiei, tentativele succesive de bypass cu colon stâng şi ileocolon drept eşuează datorită ischemiei grefonului, şi în final se practică doar o jejunostomie de alimentaţie. După externare, reluarea dilataţiilor a fost urmată, din fericire, de un succes durabil.

Complicaţiile postoperatorii în acest grup au fost reprezentate de reactivarea unei tuberculoze pulmonare şi un revărsat pleural drept, tratat conservator.

O categorie specială o constituie, prin complexitatea leziunilor şi a procedeelor reparatorii, sechelele afectării de către substanţele corosive a conductului aerodigestiv superior.

Stenozele farinfo-laringo-esofagiene au fost întâlnite la 4 pacienţi: 3 femei şi 1 bărbat, toţi transferaţi de la Clinica ORL, unde li s-a efectuat ca prim timp al reconstrucţiei, faringoplastia cu tub cutanat (tab. I). Toţi aveau traheostomie şi gastrostomie de alimentaţie. Esofagoplastia s-a realizat cu colon stâng în 2 cazuri, colon transvers şi unghi splenic la un caz şi ileocolon drept într-un caz. Anastomoza cervicală a grefonului cu neofaringele a fost realizată într-un singur caz în acelaşi timp operator, iar pentru celelalte cazuri a fost efectuată în Clinica ORL, la intervale variate, după opţiunea chirurgului. Din aceste motive, nici rezultatele funcţionale la aceşti pacienţi nu au putut fi consemnate. Evoluţia postoperatorie imediată a fost însă, fără complicaţii.

REZULTATE

În pofida amplorii şi diversităţii intervenţiilor chirurgicale, cel mai adesea pentru bolnavi cu stare generală precară, s-a înregistrat o mortalitate şi morbiditate redusă de 3,4 % şi respectiv 20,6 %.

Complicaţiile imediate au fost reprezentate de: revărsate pleurale în 3 cazuri şi 2 fistule anastomotice tratate conservator. Într-un singur caz fistula anastomotică s-a închis cu preţul unei stenoze care a necesitat dilataţie şi ulterior plastia zonei de stenoză.

DISCUŢII ŞI CONCLUZII

Tratamentul stenozelor postcaustice ale tractului digestiv superior este dificil şi în alegerea metodei chirurgicale se pun două probleme: alegerea procedeului de reconstrucţie şi dacă trebuie sau nu îndepărtate segmentele lezate, esofagul în special (4,5, 6,7)

În reconstrucţia esofagului, organul cel mai frecvent afectat, se pare că majoritatea autorilor preferă colonul (4). Avantajele procedeului sunt motivate de o vascularizaţie şi mobilitate ce-i conferă o lungime adecvată, iar stenozele anastomozei esocolice sau eso-ileale sunt mai puţin frecvente decât cele esogastrice. Sunt autori care preferă colonul drept (8), alţii colonul transvers sau colonul stâng (9). Faţă de colonul drept, colonul stâng are o tendinţă mai mică de a se elonga şi de a deveni sacular (10,11,12). În cazuistica noastră, tipurile cele mai utilizate de coloplastie au fost cu colon stâng pediculizat pe vasele colice superioare stângi, precum şi ileocolon drept isoperistaltic pediculizat pe vasele colice drepte.

Stomacul este probabil substituentul cel mai uşor de folosit tehnic atunci când nu este afectat de caustic sau de intervenţii anterioare, dar procedeului i se reproşează apariţia refluxului gastroesofagian şi descreşterea capacităţii rezervorului gastric. Noi l-am utilizat în toate cazurile de reconstrucţie esofagiană după rezecţia transhiatală, fără a înregistra asemenea complicaţii.

Folosirea jejunului este mai puţin populară decât a stomacului sau colonului, datorită dificultaţilor de mobilizare a unui segment jejunal suficient de lung şi bine vascularizat (10,13). Procedeul are indicaţie la pacienţii cu rezecţie gastrică în antecedente şi la care colonul nu poate fi folosit. S-au comunicat rezultate foarte bune cu utilizarea grefonului liber jejunal.

Mai dificilă este reconstrucţia la pacienţi cu leziuni faringiene postcaustice, deoarece are ca obiectiv refacerea tranzitului digestiv, dar şi prezervarea funcţiei laringiene pentru a preveni aspiraţia. Se poate alege între faringoplastia viscerală, cu ileocolon cel mai adesea (8), sau faringoplastia cu lambou cutanat delto-pectoral, utilizată la cei 4 pacienţi din cazuistica noastră.

Alegerea procedeului chirurgical de reconstrucţie trebuie să ţină cont de variantele anatomice ale vascularizaţiei grefonului dar şi de opţiunea chirurgului pentru un anumit procedeu (5).

În ce priveşte atitudinea faţă de segmentul digestiv afectat, posibilitatea de malignizare a esofagului cicatricial abandonat rămâne un argument în favoarea rezecţiei, mai ales la pacienţii tineri sau cu o biologie care permite un gest chirurgical amplu (2, 7,14). Pe de altă parte, amploarea gestului chirurgical grevat de dificultăţile disecţiei esofagului cicatricial prin procesul intens de periesofagită, creşte riscul pre- şi postoperator şi restrânge indicaţiile rezecţiei. Rezecţia transhiatală a esofagului este procedeul cel mai frecvent utilizat (6,15). Am efectuat rezecţia la pacienţi tineri (3 din cei 5 aveau varsta sub 35 ani) şi fără comorbidităţi. Complicaţiile postoperatorii au fost minore şi rezolvate prin tratament conservator.

Sancţiunea leziunilor gastrice se realizează uneori înaintea celor esofagiene, leziunile gastrice stabilizându-se mai repede decât cele esofagiene (14,16). Tulburările de evacuare gastrică pe care le antrenează, şi mai puţin posibilitatea malignizării, care de altfel este mai rar semnalată, constituie indicaţiile cele mai frecvente. Noi am efectuat trei rezecţii largi, o antrectomie cu vagotomie şi o stricturoplastie antrală. Gastrectomia totală cu abandonarea esofagului cicatricial am realizat-o în 2 cazuri, întrunul concomitent cu reconstrucţia esofagiană, fără a înregistra complicaţii legate de excluderea esofagului. Existenţa concomitentă a leziunilor gastrice trebuie avută în vedere de chirurg, care va trebui să-şi adapteze tactica şi tehnica în faţa unor situaţii "surpriză" intraoperatorii.

În concluzie, reconstrucţia faringo-esogastrică, cu sau fără rezecţia segmentului sau segmentelor afectate, este o intervenţie majoră, care necesită experienţă în alegerea şi realizarea procedeului adecvat, precum şi măsuri speciale de îngrijire pre- şi postoperatorii.

BIBLIOGRAFIE

1. Celerier M. Les lesions caustique de l'esophague chez l'adult. *Ann Chir* 2001 ; 126 : 945-949.
2. Ramasamy K, Gunoste UV. Corrosive ingestion in adults. *J Clin Gastroenterol* 2003 ; 37 (2) : 119-124.
3. Nunes AC, Romaozinho JM, Pontes JM, Rodrigues V. Risk factors for stricture development after caustic ingestion. *HepatoGastroenterol* 2002 ; 49 (48) : 1563-1564.
4. Mamede RC, De Mello Filho FV. Treatment of caustic ingestion : an analyses of 239 cases. *Dis Esophagus* 2002 ; 15 (3) : 210-213.
5. Barkley C, Oringer MB, Iannetton MD, Yee I. Challenges in reversing esophageal discontinuity operations. *Ann Thorac Surg* 2003 ; 76 (4) : 989-994.
6. Erdogan E, Eroglu E, Tekant M. Management of esophagogastric corrosive injuries in children. *Eur J Pediatr Surg* 2003 ; 13 (5) : 289-931.
7. Thomas P. Exerese viscerale precoce apres ingestion severe de caustique ; systematique ou selective ? *Ann Chir* 2003 ; 128 (1) : 2-7.
8. Popovici Z. *Tratat de patologie chirurgicală*. Bucureşti : Ed. Medicală, 2001, 1363-1373.
9. Ananthakrishnam N. Rao KS, Radjendirin P. Mid-colon oesophagoplasty for corrosive oesophageal strictures. *Aust N Z J Surg* 1993 ; 63 (5) : 389-395.
10. Helardot P. Caustic burns of the esophagus, esophagectomy and replacement with gastric tube : comparative study with other procedures. *Saudi Med J* 2003 ; 24 (5 suppl) : S39.
11. Gerpic ZB, Knezevic JB, Milicevic MN, Jovanovic BK. Esophagoplasty in the management of postcorrosive strictures of the oesophagus. *Ann Surg* 1990 ; 211 : 529-536.
12. Fontanier G, Escat J. La coloplastie gauche en chirurgie oesophagienne. *Lyon Chir* 1990 ; 862 bis.
13. Celerier M, De Napoli S, Gossit D, Sarfati E. Les plasties de remplacement oesophagien. Oesophagoplastie par retournement gastrique, plasties ileo-coliques droites. *Lyon Chir* 1990 ; 862 bis.
14. Munoz-Bongrand N, Cattan P, de Chasemartin C, Bothereau H, Honigman I, Sarfati E. Brulures digestives extensives par caustiques : Quelles limites a l'exerese ? a propos de 12 patients. *Ann Chir* 2003 ; 128 : 373-378.
15. Mutaf O, Opok G, Aranoghe A. Oesophagoplasty in the treatment of caustic oesophageal strictures in children. *Br J Surg* 1995 ; 82 : 644-646.
16. Pruvot FR, Brami F, Saulnier L.Conservation gastrique dans les lesions caustiques severes du tube digestif : est-elle legitime ? *Ann Chir* 2003 ; 128 (1) : 11-17.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 1

CHIRURGIE

ARTICOLE ORIGINALE

BRONHOSCOPIA ÎN TRAUMATOLOGIA TORACICĂ

V. Voiculescu[1], O. Creţu[2], D. Iliescu[2], Gabriela Nicodin[1], O. Burlacu[1], A. Nicodin[1]
Spitalul Clinic Municipal Timişoara
1 Clinica de Chirurgie Toracică
2 Clinica de Chirurgie Generală

BRONCHOSCOPY IN THORACIC TRAUMA (Abstract): Thoracic trauma often bears difficult problems of diagnosis and treatment. This paper reports 87 procedures on 20 severe thoracic injured patients, who have also suffered multiple injuries, to whom was performed bronchoscopy. These cases were regarding gender, age, traumatic cause, associated injuries and dynamic endobronchic aspect. There are detailed technique used in bronchoscopy and bronchoscopic suction, additional diagnostic procedures, technical tips, incidents and are also reported close and follow up results in these cases. We discuss indications of bronchoscopy and bronchoaspiration in thoracic trauma from diagnostic and treatment point of view. Conclusions underline major role of bronchoscopy in the management of severe thoracic trauma. **Key words**: THORACIC TRAUMA, BRONCHOSCOPY, BRONCHOSCOPIC SUCTION

Deşi bronhoscopia se aplică relativ des în traumatologia toracică, cu referinţe mai frecvente în rupturile traheobronşice şi corpii străini, rolul său în diagnosticul şi tratamentul traumatismelor toracice grave este puţin precizat sau controversat în literatura de specialitate. Am efectuat iniţial proceduri bronhoscopice mai ales în contuzii pulmonare extinse, eficacitatea şi lipsa complicaţiilor majore conducând apoi la extinderea metodei. Scopul acestei lucrări este să precizeze poziţia bronhoscopiei în managementul traumatismelor toracice grave.

MATERIAL ŞI METODĂ

A fost luat în studiu un lot de 20 de pacienţi trataţi în secţia de terapie intensivă a Spitalului Clinic Municipal în perioada 01.03.2002 - 31.08.2003, deci într-un interval de 18 luni. Raportul bărbaţi/femei a fost 2,3 (14 bărbaţi şi 6 femei). Vârstele cele mai afectate au fost intervalul 30 - 40 de ani cu 4 cazuri (20%) şi 40 - 50 de ani cu 5 cazuri (25%), cu extreme de 16 şi 81 de ani. Agentul vulnerant incriminat în producerea traumatismului toracic a fost în majoritatea cazurilor accidentul rutier - 11 cazuri (55%), urmat de precipitare în 3 cazuri (15%) şi accident feroviar în 2 cazuri (10%). Trebuie menţionat un pacient cu plagă înjunghiată cervicomediastinală şi o pacientă cu traumatism traheal iatrogen survenit în cursul intubaţiei care vor fi discutaţi în lucrare. Excluzând cele două cazuri menţionate majoritatea traumatismelor toracice au coexistat în cadrul unor politraumatisme la 18 pacienţi (90%). Toţi pacienţii au fost investigaţi prin radiografie toracică standard (100%) unică sau cel mai frecvent repetată şi seturi de radiografii adresate altor leziuni (craniu, coloană, bazin, membre, abdomen) iar la 16 pacienţi (80%) s-a efectuat computer tomografie. Leziunile toracice cele mai frecvente au fost fracturile costale multiple în 11 cazuri (55%), epanşamentele pleurale bilaterale la 9 pacienţi (45%), contuzie pulmonară la 9 pacienti (45%), epanşament pleural unilateral la 7 cazuri (35%), volet costal la 6 cazuri (30%) aceste leziuni putând coexista şi fiind asociate cu leziuni cranio - vertebrale, leziuni osteo-articulare şi leziuni abdominale, enumerate în ordinea frecvenţei. Leziunile asociate cranio-vertebrale au fost traumatisme craniofaciale în 17 cazuri (85%) de gravitate variabilă - de la simple escoriaţii până la fractură de bază de craniu sau dilacerare cerebrală parcelară ; la 4 pacienţi (20%) s-a diagnosticat fractură de coloană vertebrală. 14 pacienţi (70%) au prezentat fracturi ale membrelor cu predominenţă ale celor superioare. Leziuni abdominale grave cu rupturi de organe abdominale sau mezouri şi hemoperitoneu au fost întâlnite la 9 pacienţi (45%). Gravitatea tabloului lezional a determinat intervenţii chirurgicale de anvergură. Acestea, cu excepţia operaţiilor ortopedice, au fost practicate de cele mai multe ori într-un timp operator cu menţiunea că de obicei toracotomia preceda laparatomia iar pleurotomia preceda toracotomia, această succesiune fiind dictată de imperativul menţinerii funcţiilor vitale. S-au practicat 26 de pleurotomii (42% din totalul operaţiilor), 15 traheostomii (24%) şi 2 toracotomii (3%), abordul toracic deschis fiind însoţit de pneumorafie, frenorafie, stabilizare chirurgicala de volet şi evacuare de cheag. S-au efectuat 9 laparotomii (14%) pentru splenectomie, hepatorafie, gastrorafie, rezecţie-anastomoză ileală, 9 (14%) osteosinteze şi amputaţii şi o trepanaţie craniană. Aceste cazuri au evoluat dificil, fapt demonstrat de rata crescută a complicaţiilor, survenite la 13 pacienţi (65%). Dintre acestea cele mai redutabile au fost în ordinea frecvenţei MSOF în 4 cazuri (20%), ARDS la 3 pacienţi (15%), empiem la 3 cazuri (15%), bronhopneumonie la 2 pacienţi (10%) şi hemoragie într-un caz (5%). Gravitatea lezională şi evolutivă a determinat aplicarea unui tratament medico-chirurgical complex în care procedurile bronhoscopice au avut un rol important. S-a folosit un bronhoscop flexibil Olympus BF tip TE de calibru 5,9 mm, având canalul de lucru de 2,8 mm, sterilizat în soluţie Cidex şi racordat la aspiraţia centrală sau la aspiratoare electrice, iar pentru lavajul bronşic s-a folosit ser fiziologic. Anestezia endovenoasă a fost aplicată în 43 de proceduri (49%), anestezia locală în 38 de proceduri (44%) iar anestezia generală în 6 proceduri (7%). Ca anestezic local s-a folosit lidocaină 10% spray iar bronhoscopul a fost lubrefiat cu lidocaină gel 2%. La toţi pacienţii abordul traheobronşic a fost efectuat iniţial prin sonda de intubaţie orotraheală apoi, în funcţie de evoluţie şi de necesitatea protezării ventilatorii prelungite la 15 pacienţi s-a practicat traheostomie şi abordul s-a efectuat prin canula de traheostomie (75% din cazuri). Au fost efectuate în total 87 de proceduri, în medie 4 proceduri pe caz. În tabelul I este prezentată frecvenţa procedurilor raportate la cazuri pe lotul în studiu.

Intervalul de timp între proceduri a fost variabil, procedurile fiind aplicate cel mai frecvent la un interval de 24 de ore. În figura 1 este prezentat intervalul între bronhoscopii raportat la 67 de proceduri; din numărul iniţial de proceduri au fost scăzute cele 20 de proceduri efectuate per primam.

TABELUL I
Frecvenţa procedurilor efectuate per pacient raportată la numărul de cazuri

Număr proceduri/caz	Număr cazuri
1	4
2	1
3	3
4	4
5	2
6	2
7	1
8	1
9	1
10	1

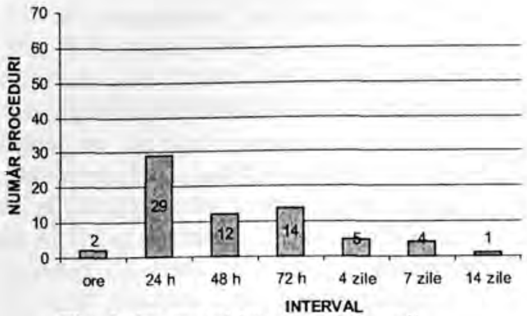


Fig. 1. Intervalul între bronhoscopii

TABELUL II

Proceduri bronhoscopice efectuate

Tip procedură	Nr proceduri
Lavaj traheobronşic	76
Instilare antibiotice	26
Dezobstrucţie traheobronşică	22
Prelevare pentru examen bacteriologic	12
Repoziţionare canulă traheostomie	9
Repoziţionare canulă intubaţie	4
Bronhoscopie simplă	2
Tunelizare	2

TABELUL III

Modificări patologice endobronşice

Aspecte endobronşice	Nr proceduri
Secreţii mucopurulente	73
Congestie de mucoasă	57
Eroziuni hemoragice	36
Edem de mucoasă	35
False membrane	31
Secreţii hemoragice	24
Dop solidificat de secreţii	11
Contuzie de mucoasă	10
Cheag de sânge	6
Inundaţie traheobronşică	5
Ulceraţii de mucoasă	4
Mulaj bronşic	2
Compresiune extrinsecă	2
Diskinezie traheobronşică	2
Efracţie traheală minimă	1

Procedeele bronhoscopice au fost diverse. La două cazuri s-a aplicat doar bronhoscopie diagnostică, la restul cazurilor pe lângă bronhoscopie însoţită de bronhoaspiraţie s-a efectuat lavaj traheobronşic sau repoziţionarea canulei de traheostomie ori sondei de intubaţie traheală, prelevare de secreţii pentru examen bacteriologic, dezobstrucţie traheobronşică, tunelizare sau instilare de soluţii antibiotice. Tabelul II prezintă procedurile bronhoscopice efectuate.

În general au fost observate modificări endobronşice majore şi s-a studiat dinamica aspectelor patologice corelată cu evoluţia clinică. Tabelul III detaliază modificările patologice endobronşice, multe dintre aceste aspecte patologice putând coexista.

REZULTATE

Lotul studiat a cuprins în majoritate pacienţi politraumatizaţi cu leziuni toracice şi asociate grave. Ei au necesitat, în general, o perioadă lungă de internare şi tratament. Astfel, doar un caz (5%) a fost internat pe o perioadă mai mică de 10 zile, majoritatea pacienţilor - 9 (45%) fiind internaţi între 11 şi 20 de zile. 4 pacienţi (20%) au fost internaţi între 21 şi 30 de zile, iar alte 4 cazuri (20%) au fost spitalizate între 31 şi 40 de zile. 2 cazuri (10%) au necesitat peste 40 de zile de spitalizare. Rezultatul global al tratamentului şi gravitatea patologiei pot fi apreciate prin starea la externare; astfel mortalitatea a fost de 11 cazuri, adică 55%, 7 pacienţi s-au externat vindecaţi (35%) şi 2 pacienţi amelioraţi (10%) deci am avut rezultate bune în 45% din cazuri. În cursul manevrelor bronhoscopice nu am înregistrat accidente sau complicaţii majore; incidente au survenit într-un număr de 17 proceduri (20%), deci într-un procent relativ mic raportat la gravitatea cazurilor. Incidentele apărute au fost tulburări de ritm în 7 proceduri (8%), hipoxie cu hipercapnie în 5 proceduri (6%), bronhospasm în 4 proceduri (5%), hemoptizie într-o procedură (1%). Acestea s-au remis într-un interval scurt prin administrare de antiaritmice, oxigen sau bronhodilatatoare. Un indicator major al eficacităţii imediate a manevrelor bronhoscopice a fost creşterea durabilă a saturaţiei de oxigen determinată prin pulsoximetrie. Astfel $Sa0_2$ a crescut şi s-a menţinut crescută într-un interval de ore-zile după un număr de 78 de proceduri (90%), la o concentraţie de oxigen administrată în circuitul apartului de ventilatie mecanică de obicei mai scăzută decât în momentul deciderii bronhoaspiraţiei. De asemenea nivelul constant scăzut al saturaţiei de oxigen a stat la baza indicaţiei de bronhoscopie în 42 de proceduri (48%) Un indice de agravare îl constituie creşterea presiunilor de ventilaţie, datorată frecvent inundaţiei traheobronşice sau unui obstacol bronşic. În 24 de proceduri (28%) bronhoscopia a evidenţiat dopuri desicate de secreţii, cheaguri de sânge solidificate, inundaţie bronşică ori mulaje bronşice, date expuse în tabelul III, aceste aspecte endobronşice fiind însoţite de creşterea presiunilor de ventilaţie. Valoarea crescută a presiunilor de ventilaţie a stat de asemena la baza indicaţiei de bronhoscopie. În cazul mulajelor bronşice, diagnosticate la un pacient în stare foarte gravă, acestea erau constituite din cheaguri de sânge solidificate extinse bilateral pentru care s-a practicat tunelizare prin forare cu bronhoscopul (două manevre la interval de ore) însoţită de creşterea pasageră a saturaţiei şi deces la câteva ore după proceduri. Într-o manevră de repermeabilizare nu s-a reuşit îndepărtarea dopului de secreţii şi detritusuri bronşice desicate, care însă s-a autolizat ulterior.

Din cele 24 de manevre de repermeabilizare (28% din bronhoscopii) au fost obţinute rezultate bune în 21 de proceduri (87%), urmate de scaderea presiunilor de ventilaţie. 16 manevre de repermealizare (18%) au fost documentate prin radiografii pulmonare care arătau atelectazie de obicei pe teritoriul lobilor superiori unilateral, aspectul radiologic determinând indicaţia de bronhoaspiraţie, uneori în pofida unei evoluţii clinice acceptabile. Radiografiile de control efectuate după cele 16 proceduri au demonstrat dispariţia atelectaziei după 15 dezobstrucţii bronhoscopice (eficacitate 94%). Pe baza aspectului endobronşic, luând în considerare cinci criterii (false membrane, eroziuni, edem, secreţii, hemoptizie) s-au elaborat două modele de dinamică endobronşică favorabilă şi nefavorabilă corelate cu evoluţia clinică. Aceste modele evolutive sunt reprezentate în figurile 2 şi 3.

DISCUŢII

Cazuistica prezentată este formată din pacienţi cu traumatisme toracice grave, asociate în cadrul unor politraumatisme majore care au necesitat un tratament complex medico-chirurgical, în cadrul căruia bronhoscopia ocupa un loc important. Dintre cazurile studiate, majoritatea au fost bărbaţi într-un procent de 70%, iar categoria de

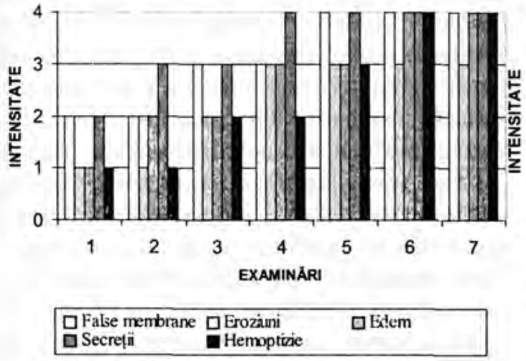


Fig. 2. Model de evoluţie nefavorabilă (intensitatea leziunii: 1 - minim, 2 - moderat, 3 - marcat, 4 - foarte marcat)

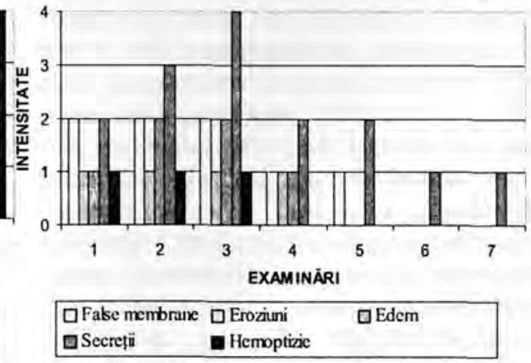


Fig. 3. Model de evoluţie favorabilă (intensitatea leziunii: 0 - absent, 1 - minim, 2 - moderat, 3 - marcat, 4 - foarte marcat)

vârstă cea mai afectată a fost intervalul 30-50 de ani cu 45% din cazuri, deci vârste tinere, cu activitate maximă. În ceea ce priveşte etiologia, pe primul loc se situează accidentele rutiere, urmate de precipitare şi accidentele feroviare. Datele epidemiologice prezentate mai sus se suprapun în general statisticilor altor autori (1,2). În stabilirea diagnosticului, examenul radiologic şi în principal computer tomografia a avut un rol major, fiind aplicată la 80% din cazuri. Cazurile studiate au fost în proporţie de 90% politaumatisme. Cele mai frecvente leziuni toracice au fost fracturile costale, epanşamentele pleurale, contuzia pulmonară şi voletul costal, aceste leziuni putând coexista şi fiind asociate în ordinea frecvenţei cu leziuni cranio-vertebrale, osteoarticulare şi abdominale grave, dintre care cel mai des întâlnite au fost traumatismele craniofaciale, fracturile de membre şi hemoperitoneul. Tratamentul chirurgical a fost aplicat cel mai des într-un timp operator, intervenţiile chirurgicale toracice fiind cele mai frecvente (69%) şi precedând alte operaţii pe considerentul menţinerii funcţiilor vitale. Pleurotomia a fost efectuată cel mai des (42%) demonstrând rolul ei major în arsenalul chirurgical toracic (1). Cazurile prezentate au avut o evoluţie dificilă, complicaţiile grave survenind la 65% din pacienţi, dintre care MSOF şi ARDS s-au situat pe primele locuri. Anestezia aplicată în procedurile bronhoscopice a fost în 49% din proceduri anestezie endovenoasă şi în 44% din proceduri anestezie locală. Anestezia locală este de preferat deoarece permite efortul de tuse, fapt ce facilitează bronhoaspiraţia, însă datorită gravităţii cazurilor ea a fost aplicată aproximativ la egalitate cu anestezia endovenoasă. Abordul traheobronşic s-a efectuat iniţial prin sonda de intubaţie traheală, ca apoi la 75% din pacienţi să se practice traheostomie, ceea ce demonstrează încă o dată gravitatea cazurilor. Preferăm menţinerea intubaţiei orotraheale 5-7 zile după care, odată stabilită indicaţia de protezare ventilatorie prelungită să practicăm traheostomie. Am efectuat între 2 şi 4 proceduri la 40% din cazuri şi între 5 şi 10 proceduri la 40% din cazuri, însă doar la 3 cazuri (15%) am aplicat mai mult de 7 proceduri. Intervalul dintre proceduri a fost de 24 de ore în 29 de proceduri (43%) iar în 46% din proceduri acest interval a fost de două până la patru zile. Pentru a evita infecţia nosocomială, incidentele sau traumatismele endobronşice inerente am preferat efectuarea unui număr mai mic, de până la 7 proceduri, spaţiate la 2-4 zile pe caz, însă evoluţia gravă ne-a obligat de multe ori să încălcăm aceste considerente. Această atitudine este asemănătoare celei descrise de unii autori (3), pe când alte studii consideră bronhoscopia utilă în urmărirea pe foarte scurt termen (4). Excluzând două cazuri cu emfizem subcutanat marcat, la care s-a suspicionat ruptură bronşică şi s-a efectuat doar bronhoscopie diagnostică ce a evidenţiat aspect normal, în restul procedurilor s-a efectuat bronhoscopie cu bronhoaspiraţie completată cu lavaj în majoritatea cazurilor. Pe lângă tehnicile obişnuite de dezobstrucţie bronşică descrise în literatură (5,6,7), am aplicat câteva artificii pe care nu le-am întâlnit citate. Astfel în faţa unor dopuri solidificate de detritusuri, pensele uzuale sunt ineficiente, ele îndepărtând doar mici fragmente. În această situaţie am aplicat local lavaj, apoi am întrerupt procedura iar anestezistul a efectuat hiperinflaţie pe sondă sau canulă cu balonul de ventilaţie. După reluarea procedurii s-a putut evacua dopul astfel mobilizat prin simpla aspiraţie puternică. Un alt artificiu aplicat fără accidente, însă din păcate fără eficienţă de lungă durată, a fost tunelizarea. Acest procedeu s-a adresat unor mulaje bronşice dezvoltate bilateral la un pacient, constituite din cheaguri de sânge, pacientul dezvoltând în scurt timp hiperpresiuni în circuitul de ventilaţie. După lavaj şi bronhoaspiraţie s-a putut observa un traiect anfractuos la nivelul mulajului prin care plămânul de fapt era ventilat în hiperpresiune şi prin care s-a insinuat la vedere fibrobronhoscopul, practicându-se dezobstrucţie parţială. Procedeul a avut ca rezultat creşterea pasageră a saturaţiei şi scăderea presiunilor de ventilaţie, însă alterarea parametrilor a impus repetarea tunelizării la câteva ore, cu acelaşi rezultat, pacientul decedând după alte câteva ore. Un alt artificiu, neîntâlnit în literatura consultată a fost aplicat la două cazuri, menţionate la începutul lucrării. Primul caz a fost o femeie operată abdominal pentru eventraţie la care s-a aplicat anestezie generală cu intubaţie orotraheală şi care a dezvoltat la câteva ore postoperator hemoptizie masivă cu inundaţie bronşică şi insuficienţă respiratorie acută. Pacienta a fost reintubată şi s-a efectuat bronhoscopie cu lavaj şi bronhoaspiraţie pentru rezolvarea inundaţiei bronşice. După vizualizarea arborelui traheobronşic s-a constatat diskinezie traheală cu mobilitate marcată a părţii membranoase şi cu o denudare de mucoasă întinsă, foarte hemoragică, la 6 cm de carenă, traumatism iatrogen datorat diskineziei traheale marcate. S-a practicat repoziţionarea sondei traheale cu extremitatea distală la carenă, iar balonaşul a fost astfel aplicat şi umflat pe leziunea hemoragică, pe care o tampona; în final s-a completat bronhoaspiraţia. Pacienta a fost menţinută intubată cu respiraţie spontană trei zile, iar după detubare hemoptizia nu s-a repetat. Acelaşi artificiu a fost aplicat la un pacient cu plagă înjunghiată cervicomediastinală, emfizem subcutanat masiv şi pneumotorax compresiv stâng la care după pleurotomie şi intubaţie s-a efectuat bronhoaspiraţie pentru inundare cu sânge, putându-se astfel vizualiza o efracţie traheală minimă peste care a fost repoziţionat balonaşul sondei de intubaţie ce a fost menţinută o săptămână în respiraţie spontană, intreval în care plaga traheală s-a vindecat. Aspectele endobronşice patologice cele mai frecvente au fost pe lângă secreţiile mucopurulente abundente şi congestie de mucoasă, eroziunile hemoragice, edemul de mucoasă, false membrane şi prezenţa hemoptiziei. O menţionare aparte trebuieşte făcută în legătură cu contuzia de mucoasă evidenţiată în 11% din examinări. Aceasta apare mai frecvent la nivelul carenei şi este produsă în opinia noastră de sonda de aspiraţie traheală, în cursul manevrelor repetate de aspiraţie. Nu am întâlnit date în literatura consultată în legătură cu acest tip de leziune. Prevenirea apariţiei acestei leziuni traheale cu potenţial grav (suprainfectare, hemoragie, efracţie traheală) se poate face folosind sonde de aspiraţie traheală cu vârful curbat. Comparându-se leziunile endobronşice cele mai frecvente la cazuri cu aspect endobronşic iniţial asemănător şi având un număr de examinări asemănător şi semnificativ s-au putut elabora două diagrame de evoluţie lezională favorabilă şi nefavorabilă, superpozabile evoluţiei clinice generale (figura 2 şi 3). Importanţa lor majoră constă în orientarea examinatorului asupra prognosticului. Cazuistica prezentată a fost formată din pacienţi în stare gravă, ce au necesitat spitalizare prelungită. Astfel 45% din cazuri au fost spitalizaţi între 11 şi 20 de zile iar 40% din cazuri între 21 şi 40 de zile. Mortalitatea a fost de 55% şi rezultate bune am obţinut la 45% din cazuri, ceea ce dovedeşte încă o dată gravitatea patologiei. Procedurile aplicate nu au fost soldate cu accidente sau complicaţii, cazuistica noastră raportând incidente tranzitorii survenite în 20% din proceduri. Tipul şi frecvenţa acestor incidente este asemănătoare cu cele descrise în literatură (5,7,8). Trebuieşte amintit un caz la care a survenit bronhospasm în cursul lavajului bronşic, incident care a determinat întreruperea procedurii şi care s-a remis rapid, pus în legătură cu urmele de soluţie de glutaraldehidă (folosită pentru sterilizare) rămase în canalul de lucru al bronhoscopului. Pentru a preveni această situaţie brohoscopul este spălat cu ser fiziologic înainte de procedură de către medicul examinator, insistându-se asupra zonelor de ambuşare. După cum am subliniat s-a preferat un protocol de bronhoscopie cu proceduri mai puţin numeroase şi distanţate la câteva zile. Acest protocol nu a putut fi respectat întotdeauna datorită agravării, indicaţia de bronhoscopie fiind stabilită pe criterii ce vor fi discutate în continuare. Astfel nivelul constant scăzut al saturaţiei de oxigen a reprezentat o indicaţie de bronhoscopie în 48% din proceduri. Creşterea şi menţinerea crescută a presiunilor de ventilaţie, la pacienţi fără bronhospasm reprezintă o altă indicaţie de bronhoscopie, pe această bază efectuându-se 28% din proceduri care au evidenţiat obstrucţie bronşică. Modificarea inversă şi menţinerea stabilă a acestor parametri reprezintă indicatori de eficacitate a procedurii. Astfel pe baza creşterii şi menţinerii stabil crescută a saturaţiei de oxigen se poate aprecia că s-au obţinut rezultate bune imediate în 90% din proceduri. Aspectul radiologic şi în special imaginea de atelectazie recent constituită, apărută pe radiografiile de control, a constituit o altă indicaţie de bronhoscopie, indicaţie ce a fost pusă în 18% din proceduri, eficacitatea procedurii fiind documentată prin dispariţia imaginii radiologice de atelectazie. Un aspect interesant constatat, însă insuficient documentat statistic, îl reprezintă neconcordanţa apărută uneori între imaginea radiologică cvasinormală şi obstacolul major endobronşic, constatat bronhoscopic.

CONCLUZII

Traumatismele toracice grave în cadrul unor politraumatisme reprezintă o patologie complexă, cu mortalitate majoră, ce necesită un tratament incisiv, multidisciplinar.

Aceşti pacienţi necesită protezare ventilatorie prelungită care impune traheostomia ca mijloc de conectare şi aplicare.

Procedurile bronhoscopice ocupă un rol major în protocolul terapeutic.

Acestea se aplică cu cele mai bune rezultate în anestezie locală, protocolul de examinare impunând proceduri puţin numeroase şi distanţate la câteva zile.

Indicaţia de bronhoscopie se poate stabili pe baza scăderii saturaţiei de oxigen, a creşterii presiunilor de ventilaţie sau pe imaginea radiologică de atelectazie recent instalată.

Procedurile bronhoscopice corect aplicate sunt în general lipsite de accidente şi complicaţii, incidentele survenite fiind minore şi puţin numeroase.

Dinamica aspectelor patologice endobronşice permite formularea unui prognostic.

Eficacitatea imediată a procedurilor este majoră, verificabilă prin aceleaşi criterii enumerate pentru indicaţia de bronhoscopie.

BIBLIOGRAFIE

1. Horvat T. *Elemente de patologie chirurgicală toracică*. Bucureşti: Ed. Inedit, 1999, 9-44.
2. Battistella F, Benfield JR. Blunt and penetrating injuries of the chest wall, pleura and lungs. In: Shields TW editor. *General Thoracic Surgery*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994, 767-783.
3. Radenovski D, Kotsev A. Bronchoscopic assessment algorithms for the practical evaluation of the rheological properties of the tracheobronchial secretion and the classification of the degree of the disordered drainage function of the tracheobronchial tree (TBT) in chest and combined trauma with chest trauma as the leading injury. *Khirurgiia* 1997; 50: 29-32.

4. Hara KS, Prakash UB. Fiberoptic bronchoscopy in the evaluation of the acute chest and upper airway trauma. *Chest* 1989; 96: 627-630.
5. Williams JM. Complications of bronchoscopy and esophagoscopy. In: Wolfe WG editor. *Complications in Thoracic Surgery - Recognition and Management*. St. Louis: Mosby Year Book, 1992, 88-96.
6. Holinger LD. Management of foreign bodies of the tracheobronchial tree lungs. In: Shields TW editor. *General Thoracic Surgery*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994, 798-804.
7. Warren WH, Faber LP. Bronchoscopic evaluation of the lungs and tracheobronchial tree. In: Shields TW editor. *General Thoracic Surgery*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994, 250-262.
8. Hahnel J, Konrad F, Kogel H. Bronchoscopy for initial care following severe thoracic trauma - basically indicated? *Anaesthesist* 1992; 41: 408-413.

NOUTĂŢI

POATE FI ESTIMAT RISCUL DE MOARTE SUBITĂ LA COPIL ?

Se pare că naşterea unui făt mort inexplicabil şi sindromul morţii subite la copil (SMSC) au anumite trăsături comune. O concentraţie crescută de alfa-fetoproteină (AFP) în serul matern în timpul celui de-al doilea trimestru de sarcină constituie un marker de disfuncţie placentară şi un predictor puternic al riscului de naştere a unui făt mort inexplicabil. Autorii au utilizat o bază de date asupra screening-ului efectuat pentru femeile din vestul Scoţiei în corelaţie cu o bază de date cu privire la evoluţia sarcinii, mortalitatea perinatală, certificatele de naştere. Au fost identificate 114 cazuri de SMSC într-un lot de 214532 de femei cu sarcină cu făt unic. Riscul SMSC a variat invers cu percentila greutăţii la naştere. Alţi parametri luaţi în calcul au fost înălţimea mamei, indexul de masă corporală, paritatea, fumatul, sexul fătului, vârsta gestaţională. AFP aduce contribuţia cea mai importantă la presiunea oncotică în circulaţia fetală şi este comparabilă cu albumina la adult. Se presupune că nivelele ridicate de AFP în serul matern în absenţa unei anomalii fetale s-ar datora unei permeabilităţi placentare crescute şi, deci, unei disfuncţii placentare. Asocierea dintre nivelele mari de AFP serică maternă pe de o parte şi întârzierea creşterii intrauterine şi naşterea prematură, pe de alta, reflectă, probabil, o perturbare precoce în funcţia placentară. Autorii presupun că o dezvoltare intrauterină suboptimală, în acest context, ar putea, la rândul ei, să conducă la predispoziţia pentru SMSC, deşi această ipoteză necesită aprofundarea cercetării pentru confirmare (Smith GCS, Wood AM, Pell JP et al. Second-Trimester Maternal Serum Levels of Alpha-Fetoprotein and the Subsequent Risk of Sudden Infant Death Syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351: 978-986).

S. Slătineanu

IZOLAREA ŞI CREŞTEREA CELULELOR MUSCULARE UMANE CAPABILE SĂ SE DIFERENŢIEZE ÎN LINII CELULARE MIOGENE ŞI NEUROGENE

Un colectiv de cercetători italieni conduşi de Giulio Alessandri afirmă că muşchii scheletici pot fi folosiţi la refacerea ţesutului muscular distrus sau a ţesutului nervos. Muşchiul scheletic al adultului ar include o populaţie de celule stem generatoare de celule cu aceleaşi caracteristici miofibrilare sau de celule cu proprietăţi neurogenice. De asemenea, muşchiul scheletic al adultului poate fi o sursă viabilă de ţesuturi din care să se izoleze celule stem pentru dezvoltarea unor terapii celulare adresate maladiilor miogene şi neurogene. (Alessandri G, Pagano S, Bez A et al. Isolation and culture of human muscle-derived stem cells able to differentiate into myogenic and neurogenic cell lineages. *Lancet* 2004; 9448 (364): 115-121).

F.D. Petrariu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 1

ŞTIINŢE FUNDAMENTALE

ACTUALITĂŢI

METODE PARACLINICE DE EVALUARE A EVOLUŢIEI PROCESELOR INFLAMATORII REUMATISMALE CRONICE

Mihaela Chicu, Magda Bădescu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Fiziopatologie

PARACLINICAL METHODS AND TECHNICS OF CHRONIC RHEUMATISMAL INFLAMMATORY DISEASES EVALUATION (Abstract): Paraclinical methods and technics could be classified in biological, histologycal and radiological investigation. Biological investigations are represented by: ESR, hemograme, count of leukocyte, investigation of bone marrow, CRP, fibrinogen, orosomucoid, citokynes etc.; histologycal investigation of synovial fluid; arthroscopy; X-ray investigation (RMN, scintigraphy, CT). **Key words**: INFLAMMATION, CITOKYNES, ANTINUCLEAR ANTIBODIES, ANTIPEPTIDCICLIC CITRULINAT, ANTIBODIES

Reacţia inflamatorie cronică este o reacţie nespecifică de apărare a organismului de lungă durată, ca răspuns la o agresiune continuă sau repetată. Se caracterizează prin predominanţa limfocitelor şi macrofagelor la nivelul focarului inflamator şi se însoţeşte de un intens proces de neoangioneză şi proliferare fibroblastică. Modalităţile şi tehnicile paraclinice de evaluare a intensităţii şi evoluţiei proceselor inflamatorii reumatismale cronice pot fi clasificate în: biologice, anatomo-patologice şi radiologice.

TESTE BIOLOGICE

Testele biologice cuprind o serie de teste cu caracter nespecific, dar cu un grad mare de sensibilitate pentru diagnosticul prezenţei şi evoluţiei proceselor inflamatorii reumatismale cronice. Acestea cuprind:

VSH-ul apreciază prezenţa şi evoluţia proceselor inflamatorii cronice, putând rămâne accelerată chiar şi după dispariţia semnelor clinice. În contextul reacţiilor inflamatorii cronice reumatismale, valoarea crescută sau normală a VSH-ului impune o regulă în practica clinică: dacă nivelul VSH-ului este crescut, deşi afecţiunea pare a fi stinsă sub aspect clinic, tratamentul medicamentos se consideră a fi efectuat în continuare până la normalizarea acestuia. La un nivel normal al VSH-ului, dar cu un tablou clinic de boală activă, tratamentul va fi dictat în funcţie de evoluţia stării clinice. Valori mari ale VSH-ului (între 30–100 mm col pl) caracterizează grupul colagenozelor şi în special PR şi lupusul.

Hemograma poate diferenţia diversele forme de inflamaţie cronică reumatismală. Anemia normocromă sau hipocromă însoţeşte marea majoritate a reumatismelor inflamatorii cronice şi se caracterizează prin absenţa răspunsului la terapia marţială, dar cu un răspuns favorabil la tratamentul cu AINS şi transfuzii de sânge.

Leucograma. Leucocitoza caracterizează diferitele forme de inflamaţie cronică reumatismală sau poate apare ca rezultat al

terapiei cortizonice sau a reboundului postcortizonic. Un număr redus de cazuri (1%) de P.R, cu evoluţie îndelungată de peste 30 de ani, se însoţesc de leucopenie, la fel ca şi formele asociate cu splenomegalie.

Mielograma evidenţiază prezenţa plasmocitozei, monocitozei, limfocitozei; dispoziţia pericapilară a plasmocitelor ar putea constitui un criteriu pentru diagnosticul reumatismelor inflamatorii cronice (1).

DOZAREA NIVELULUI PRINCIPALELOR PROTEINE PLASMATICE

Sinteza proteinelor plasmatice se face de către hepatocit sub influenţa unui grup de cytokine (IL_1,IL_6, TNF, INFγ) produse de către macrofage, monocite, fibroblaste şi celule endoteliale (2,3).

Fibrinogenul

Dacă în mod normal nivelul fibrinogenului nu depăşeşte 2-4 g/l, în procesele inflamatorii cronice reumatismale valoarea sa poate creşte de 3-4 ori. Ca indiciu al evolutivităţii proceselor inflamatorii reumatismale, fibrinogenul este mai fidel şi se modifică înaintea VSH-ului, deşi se caracterizează prin aceeaşi nespecificitate.

Proteina C reactivă

Este sintetizată în ficat, cantităţi reduse provenind şi din limfocitul T. Sinteza sa este indusă de IL_6 şi potenţată de IL_1. Proteina C reactivă stimulează procesul de fagocitoză, inhibă agregarea plachetară, reduce eliberarea de cytokine proinflamatorii (IL_1, IL_6, TNF). Induce, de asemenea, proliferarea limfocitelor T supresor, cu rol în limitarea sintezei de anticorpi.

Deşi sinteza proteinei PCR este indusă de cytokine proinflamatorii, ea limitează acţiunea acestora şi în ansamblu acţionează ca un modulator al proceselor imune. În absenţa unui proces inflamator, concentraţia serică a PCR este sub 0,5 mg/dl, urmând ca în cursul prezenţei acestora, să crească de până la 3000 de ori, ceea ce o face un indicator extrem de util al detectării prezenţei şi evoluţiei reacţiilor inflamatorii cronice.

α_1 **glicoproteina acidă** (orosomucoidul)

Este sintetizată în ficat şi are o concentraţie de 44–140 mg/10 ml plasmă, dar poate creşte de peste 4 ori în cursul reacţiilor inflamatorii cronice. Deşi nu are specificitate pentru o anumită afecţiune, este un important indicator al declanşării şi persistenţei unui proces inflamator, revenirea la valori normale survenind la aproximativ 2–3 săptămâni de la vindecare. Inhibă activarea neutrofilelor, atribuindu-se astfel un rol de modulator al răspunsului imun.

Proteina serică a amiloidului A este sintetizată în ficat sub acţiunea inductoare a IL_1 şi TNF. În condiţii normale, nivelul său plasmatic este foarte redus, dar la câteva ore de la declanşarea reacţiei inflamatorii poate creşte de peste 100 de ori. Proteina serică a amiloidului A stimulează producţia de colagenază cu rol în remodelarea şi repararea tisulară. Inhibă limfocitele Th, precum şi interacţiunea limfocit - macrofag, modulând astfel procesele imune (3).

β_2 **microglobulina**

Este secretată la nivelul tuturor celulelor nucleate. Sediul preferenţial de depozitare este ţesutul sinovial şi mai ales cel din tunelul carpian, putând fi răspunzător de instalarea în timp a sindromului de tunel carpian. Nivelul seric a β_2 microglobulinei creşte în caz de scădere a filtrării glomerulare, iar depunerea acestei proteine în ţesuturi duce la apariţia amiloidozei.

„Una dintre cele mai moderne metode de diagnosticare în reumatismele inflamatorii cronice (poliartrita reumatoidă) presupune identificarea la pacient a anticorpilor antipeptidciclic citrulinat, care se pozitivează înaintea apariţiei deformărilor osoase." Şuţeanu - Craiova 2004.

Complementul seric

Sistemul complement cuprinde 20 de proteine plasmatice care interacţionează în cascadă pentru a media o varietate de acţiuni. Dozarea complementului seric se poate face global, respectiv parţial pentru un anumit component. Determinarea globală se face printr-un test funcţional, hemolitic. Metoda măsoară capacitatea serului de a liza 50% dintr-o suspensie standard de hematii de oaie acoperite cu o cantitate optimă de anticorpi de iepure. Reacţia investighează calea clasică de activare a complementului şi secvenţa terminală. Hemoliza eritrocitelor de oaie este măsurată spectrofotometric, întrucât absorbţia Hb eliberate depinde de numărul de eritrocite lizate. Valoarea extincţiei probei este raportată la valoarea standard CH_{50} cunoscut.

VN = 40-80 CH_{50} / ml în ser şi 20-25 VCH_{50} / ml în lichidul sinovial.

Valorile reprezintă inversul diluţiei care dă hemoliza a 50% din eritrocitele de oaie. Valori crescute ale CH_{50} sunt asociate cu stări inflamatorii cronice ; PR, leucoze, RPA. Niveluri scăzute ale CH_{50} confirmă activarea sau degradarea sa *in vitro* (LES, ciroză, glomerulonefrită).

Determinarea analitică a diverselor fracţii ale C.

Uzual sunt determinate fracţiile C_3 şi C_4. Valoarea fracţiei C_3 se situează între 55-120 mg/100 ml ser. Dozarea se face din serul obţinut din 5 ml sânge recoltat fără anticoagulant (4).

Proteinograma şi testele de disproteinemie

Deşi nespecifice, disproteinemiile din reumatismele inflamatorii cronice au importanţă deoarece evoluţia în timp a valorilor manifestă un paralelism cu evoluţia clinică a procesului reumatoid. O subliniere specială în cadrul acestor teste o impune testul Kunkel şi Popper a căror pozitivitate poate fi corelată cu hipergama globulinemia din formele avansate de P.R.

Reacţia Wunderly

Este mai sensibilă ca VSH-ul, pozitivarea ei inducând prezenţa puseelor de acutizare din cursul evoluţiei proceselor inflamatorii cronice.

Electroforeza proteinelor serice

Poate evidenţia prezenţa unei reacţii inflamatorii cronice prin creşterea fracţiei gamaglobulinice, anomaliile proteinogramei nefiind specifice pentru o anumită afecţiune.

TESTE IMUNOLOGICE

Imunelectroforeza

Principiul reacţiei constă în difuziunea Ig în mediu special de gelatină sub influenţa unui câmp electric urmat de separarea grupelor de Ig în contact cu serul de animal antiproteină umană, precipitarea evidenţiindu-se sub formă de arc de cerc. Pentru a putea susţine implicarea imunoglobulinelor într-un proces patologic, creşterea nivelului lor în ser ar trebui corelată cu prezenţa CIC şi eventual a depozitelor tisulare de Ig. Fără a avea specificitate, furnizează date utile în diagnosticul mai multor afecţiuni.

Teste pentru depistarea factorilor reumatoizi

Factorii reumatoizi definesc un amestec eterogen de imunoglobuline, care se găsesc în serul pacienţilor cu P.R. în proporţie de 80% şi care reacţionează specific cu globulinele umane sau animale aparţinând claselor IgM, IgG, IgA. Factorii reumatoizi de tipul IgM sunt evidenţiaţi prin reacţii de aglutinare (5).

R. Latex are ca principiu reacţia dintre serul reumatoid şi particule inerte de latex acoperite de gamaglobulina umană. Rezultatul testului este evidenţiat macroscopic prin aglutinarea particulelor pe care se găseşte fixată globulina respectivă şi este apreciată pozitiv la o diluţie de peste 1/80, iar ***R. Waller Rose*** - 1/64.

Inconvenientul acestor teste : nu pot fi evidenţiaţi anticorpii nonaglutinanţi ; aprecierea rezultatelor sub formă de diluţie implică un risc mai mare.

Nefelometria laser foloseşte un laser heliu-neon a cărui rază de lumină este dispersată de complexele imune alcătuite din FR şi IgG umane. Gradul de dispersie este determinat de concentraţia complexelor imuno. Metoda este mai rapidă, mai precisă, este pozitivă, mai precoce decât testele de aglutine, evidenţiind şi anticopri nonaglutinanţi. Rezultatele se exprimă în RLS. Se consideră pozitive valori peste 40 relative light scattering (4).

ALTE METODE DE IDENTIFICARE A FR

Testul rozetei reumatoide (reacţia de imunocitoaderenţă)

Principiul rozetei reumatoide constă în reacţia Ag-limfocit determinată de aderarea în jurul unui limfocit a 4 – 6 hematii. Când se găsesc 5 rozete la 1000 de limfocite, se apreciază ca negativă reacţia şi pozitivă când sunt prezente 6 – 10 rozete la 1000 de limfocite. Are o valoare deosebită pentru diagnosticul PR (+ în 73%), dar mai ales pentru diagnosticul precoce al formelor sero-negative.

Se mai pot utiliza : imunofluorescenţa indirectă, testul RIA, ELISA prin care se determină FR de orice tip.

TESTE PENTRU EVIDENŢIEREA ANTICORPILOR ANTINUCLEARI ŞI ANTICITOPLASMATICI

Principalele tehnici pentru evidenţierea anticorpilor antinucleari includ : imunofluorescenţa directă, imunofluorescenţa indirectă, ELISA, tehnici de imunoprecipitare, tehnici de imunoblotting. În cazul prezenţei anticorpilor antinucleari fluorescenţa nucleului poate îmbrăca 4 aspecte (inelar, omogen, pătat, nucleolar).

Tipul inelar – în cazul prezenţei anticorpilor faţă de ADN nativ, patognomonici pentru LES.

Tipul omogen – în cazul prezenţei anticorpilor antinucleoproteine (complex ADN-histone şi antihistone). Caracterizează 80% din lupusurile induse medicamentos.

Anticorpii antiproteine nucleare nonhistone solubile. Deoarece Ag nu a putut fi identificat, el a fost denumit după iniţialele primului bolnav la care s-au descris. Dau *tip pătat* la imunofluorescenţă.

Ac anti U1-RNP - sunt specifici bolii mixte a ţesutului conjunctiv numai când lipsesc alte tipuri de Ac antinucleari

Ac anti Smith – mare specificitate pentru LES alături de Ac anti ADN dublu catenar

Ac anti SS-A - caracteristici sindromului Sjögren

Anticorpii SS-B - caracteristici sindromului Sjögren + LES

Ac anti Scl-70 (antitopoizomerază) – caracteristici sclerozei sistemice progresive

Ac anticentromerici – prezenţi la 50% din pacienţii cu sindrom Crest

Tipul nucleolar caracterizează aproape exclusiv sclerodermiile (6).

Anticorpii anticitoplasma neutrofilelor (ANCA) sunt de trei tipuri :

p-ANCA – ţinta acestor anticorpi este mieloperoxidaza. Se evidenţiază prin imunofluorescenţă indirectă şi dau un aspect de fluorescenţă perinucleară.

c-ANCA – se leagă o serinprotează (proteinaza 3) care se găseşte în granulele primare ale neutrofilelor, monocitelor şi macrofagelor imature. La imunofluorescenţă dau o imagine granulară.

ANCA-atipici - au ca ţintă catepsina G, lactoferina, elastaza. La imunofluorescenţă dau aspect asemănător p-ANCA (fluorescenţă perinucleară) (7).

PRINCIPALELE CYTOKINE PROINFLAMATORII

Factorul de necroză tumorală (TNF_α) – cu cele trei variante ale sale : TNF_α (caşectina) secretată de macrofage, limfocitele T, B, neutrofile, celule endoteliale, celule musculare netede, TNF_β – secretată doar de limfocite şi receptorii solubili pentru TNF rezultaţi din clivarea proteolitică a TNF_α sau TNF_β şi care păstrează în continuare capacitatea de legare a TNF, sechestrându-l astfel într-o formă inactivă şi protejând celulele de efectele sale toxice. În general, nivelul seric al TNF se corelează cu cel al receptorilor solubili pentru TNF, fără a exista o relaţie între concentraţia TNF_{α} şi TNF_{β} (8).

Interleukina 1 (IL_1) – la individul sănătos este secretat doar de keratinocite, celule epiteliale şi cele din SNC.

În condiţii patologice, macrofagele devin principala sursă de IL_1, alături de fibroblaste, celule endoteliale, celule sinoviale. Reuneşte 4 molecule diferite: $IL_{1\alpha}$, $IL_{1\beta}$, un antagonist al receptorilor pentru IL_1 şi o formă membranară a IL_1 (similară cu TNF, TGF_{α}, EGF) pe suprafaţa macrofagelor celulelor endoteliale, fibroblastelor, dar funcţia acesteia este obscură, fiindu-i atribuit un rol în semnalizarea şi adeziunea celulară (9).

Principalele efecte ale IL_1: creşte aderenţa neutrofilelor la endoteliu prin creşterea expresiei selectinei E; acţionează sinergic cu TNF în faza de iniţiere a răspunsului imun; stimulează proliferarea limfocitelor T şi ß; creşte sinteza de colagenază şi P6 prin acţiunea pe fibroblast, celule sinoviale, consecinţa acesteia fiind degradarea matricei extracelulare (10,11).

Interferonul γ este produs de macrofage, limfocite.

Principalele efecte ale interferonului γ: are acţiune imunomodulatoare; inhibă diferenţierea fibroblaştilor în adipocit, fiind astfel un factor de control al cantităţii de lipide din organism; stimulează sistemul monocit - macrofag; stimulează activitatea enzimelor lizozomale, stimulează metabolismul oxidativ, creşte producţia de radicali liberi de oxigen (RLO); creşte producţia de IL_1, TNF_{α} şi IL_6 (8,12).

CARACTERISTICI ANATOMO-PATOLOGICE

Biopsia sinovială şi explorarea lichidului sinovial; artroscopia

Artroscopia permite vizualizarea cavităţii sinoviale articulare atât în scop diagnostic cât şi curativ. Biopsia sinovială se efectuează când apar probleme de diagnostic şi testele clinice, biologice şi radiologice nu sunt suficient de concludente. Indicaţia majoră o constituie monoartrita TBC a genunchiului.

Lichidul sinovial reumatoid se caracterizează prin hipercitoză (peste 60.000 mm^3) cu creşterea PMN (80–90%). Dintre acestea 40% sunt ragocite reprezentând PMN cu vacuole citoplasmatice care conţin factori reumatoizi. Se consideră lichid reumatoid acela care conţine ragocite peste 5%, factori reumatoizi, şi cel puţin 2 teste nespecifice de inflamaţie pozitive. Examinarea se face la microscopul cu imersie, iar incluziunile apar ca mici granule sferice, cu Φ 0,5–3 μm de culoare frecvent verzuie, cu distribuţie în cocadă sau cu aspect muriform (când sunt în număr mare). Procentul de leucocite ce conţin astfel de incluziuni este între 2 şi 90% din totalul lor (1,2).

Examenul radiologic

Este absolut indispensabil pentru diagnosticul şi urmărirea în timp a evoluţiei principalelor afecţiuni reumatismale inflamatorii cronice. Poate pune în evidenţă: modificări de densitate osoasă; modificări de os cortical; modificări de spaţiu articular. Nu există nici un semn radiologic ce poate fi interpretat ca patognomonic pentru o anumită suferinţă reumatismală. Indiferent de stadiul bolii, diagnosticul de certitudine se eliberează ţinând seama de contextul şi interpretarea datelor clinice şi paraclinice. Radiografia se va repeta în timp pentru a studia comparativ modificările produse în cursul evoluţiei bolii.

Tomografia computerizată

Are rol în detectarea precoce a leziunilor. Este utilă în diagnosticul precoce al suferinţelor sacroiliace de tip inflamator.

R.M.N.

Se bazează pe înregistrarea modificărilor energetice pe care le prezintă ionii de hidrogen după o stimulare, într-un câmp magnetic foarte puternic. Cum ionii de H se găsesc în principal în compoziţia moleculei de apă, diferenţele de contrast între diversele structuri anatomice sunt determinate de hidratarea lor diferită. Reprezintă una dintre cele mai moderne şi fidele metode de diagnostic radiologic fiind utilă în special în detectarea modificărilor apărute în cursul leziunilor de disc şi coloană vertebrală respectiv în osteonecroza aseptică de cap femural.

Scintigrafia osteoarticulară cu Tc metilendifosfonat

Este utilizată pentru explorarea oaselor şi părţilor moi iar scintigrafia cu Galium şi Indium fixate pe leucocite pentru investigarea zonelor de inflamaţie infecţioasă.

În ciuda multitudinii de date oferite de examinările paraclinice, în 90% din situaţii diagnosticul bolilor inflamatorii reumatismale se stabileşte pe seama criteriilor clinice şi radiologice (9,13).

BIBLIOGRAFIE

1. Şuţeanu Şt, Ionescu VBl, Moangă M. *Clinica şi tratamentul bolilor reumatice*. Bucureşti: Ed. Medicală, 1977, 34-44, 156-170.
2. McConkey B, Crockson RA, Crockson AP. The assessment of rheumatoid arthritis – a study based on measurement of serum acute-phase reactants. *Q J Med* 1972; 41: 115-125.
3. Cucuianu M, Crîsnic I, Manea Pleşca L. *Biochimie clinică*. Cluj-Napoca: Ed. Dacia, 1998, 83, 96-99, 101-102, 106-109.
4. Păunescu V, Călin AT, Stănescu ID, Medrea PD. *Imunologie. Concepte fundamentale şi aplicative*. Timişoara: Ed. Helicon, 1996, 282-284, 308-312, 374-375, 518-520, 524-529, 534-542, 651-654, 660-661.
5. Whicker JT, Thompson D, Billingham MEJ, Kitchen EA. Acute phase proteins. In: *Pharmacological Methods in the Control of Inflammation*. New York: A.R. Liss, 1989, 101-128.
6. Popescu ED. *Compendiu de reumatologie*. ed. III. Bucureşti: Ed. Tehnică 1999, 28-29, 110-115.
7. Popescu E. *Mecanisme imune în medicina internă*. Bucureşti: Ed. Ştiinţifică şi Enciclopedică, 1986.
8. Arend WP, Dayer JM. Cytokines and cytokine inhibitors or antagonists in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 305-315.
9. Westacott CI, Whicher JT, Barnes IC, Thompson D, Swan AJ, Dieppe PA. Synovial fluid concentration of five different cytokines in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 676-681.
10. Eastgate JA, Symons JA, Wood NC, Grinlinton FM, diGiovine FS, Duff GW. Correlation of plasma interleukin-1 levels with disease activity in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1988; 2: 706-709.
11. Marinkovic S, Jahreis GP, Wong GG, Baumann H. IL-6 modulates the synthesis of a specific set of acute phase plasma proteins in vivo. *J Biol Chem* 1989; 142: 808-812.
12. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today* 1994; 15: 74-80.
13. Andersson U, Sander B, Anderson J, Moller G. Concomitant production of different lymphokines in activated T cells. *Eur J Immunol* 1988; 18: 2081-2084.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 1

ŞTIINŢE FUNDAMENTALE

ARTICOLE ORIGINALE

EXPRESIA DE MARKERI AI CELULELOR STEM PE CELULELE ÎN CULTURĂ PRIMARĂ IZOLATE DIN FICATUL FETAL ŞI FICATUL TUMORAL UMAN

L. Ceafalan[1#], Cristina Vidulescu[1,2#], E. Radu[1,2], T. Regalia[1], I. Popescu[3], M. Pana[1], L. Serghei[1], B. Voiculescu[3], L.M. Popescu[1,2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Carol Davila" Bucureşti
1 Catedra de Medicină Celulară şi Moleculară
4 Catedra de Biologia Dezvoltării Umane
2 Institutul Naţional de Patologie "Victor Babeş" Bucureşti
Institutul Clinic Fundeni Bucureşti
3 Clinica Chirurgie Hepatică

EXPRESSION OF STEM CELL MARKERS ON FETAL AND TUMORAL HUMAN LIVER CELLS IN PRIMARY CULTURE (Abstract) : Hepatic stem cells can be identified by the expression of putative markers such as CD117 (c-kit), CD90 (Thy-1), CD34, and HLA-DR. We have identified populations expressing these markers in both fetal and tumoral human liver by flow cytometry, using monoclonal antibodies against CD90, CD117, CD34, and HLA-DR. In tumoral liver $CD117^+/CD90^+$ cells were found in decreasing number from the neoplastic (2.48 ± 0.67) and peritumoral region (0.88 ± 0.12) to the area of paratumoral (normal) parenchyma (0.13 ± 0.04). The $CD117^+/CD34^+$ cells showed the following distribution: 0.35 ± 0.05% in the tumoral region, 1.01 ± 0.23% in the peritumoral region and 0.35 ± 0.01 in the paratumoral region. Using the same markers on fetal liver cells we have also identified small populations of $CD117^+/CD90^+$ cells (0.28 ± 0.07%) and $CD117^+/CD34^+$ cells (1.13 ± 0.24%), presumably resident stem cells or hematopoietic stem cells. Immunomagnetic negative separation was then performed on fetal liver cells using monoclonal antibodies against specific markers of hematopoietic lineages such as CD3, 14, 16, 19, 22, and CD56 to eliminate this population. The remaining cells were then incubated with fluorescently labeled monoclonal antibodies against CD90 and CD117 and analyzed using fluorescence microscopy. As expected these markers were expressed on the majority of the selected cells (89.28 ± 9.56%). Isolation using appropriate markers and initiation of primary cultures is a first step to the therapeutic use of fetal stem cells and for the study of adult liver stem cells involvement in carcinogenesis. **Key words**: HUMAN HEPATIC STEM CELLS, CARCINOGENESIS, CD 117, CD90, CD34, HLA-DR

Folosirea în terapie a transplantului de ficat este limitată datorită dificultăţii de a găsi donatori şi a fenomenelor de respingere imună. Celulele stem hepatice sunt o alternativă promiţătoare pentru repopularea celulară hepatică, după distrugerea ţesutului hepatic de diferite cauze. Identificarea celulelor stem hepatice, izolarea şi caracterizarea lor precisă, cultivarea lor pentru transplantul de celule vor putea contribui la tratamentul insuficienţei hepatice majore.

Au fost propuse trei tipuri de celule stem hepatice: celule stem hepatice pluripotente (în ficatul adult şi cel fetal), hepatoblaste - celule progenitoare hepatice fetale şi celule ovale - celule progenitoare în ficatul adult (1,2,3).

Numeroase experimente pe animale con-

[#] Aceşti autori au contribuit în mod egal la realizarea lucrării

firmă faptul că ficatul fetal este o sursă foarte bună pentru celule stem/progenitoare. Celulele stem fetale transplantate sunt mai bine tolerate imunologic decât hepatocitele adulte (4). Hepatocitele fetale sunt în majoritate diploide, în timp ce hepatocitele mature sunt în mare parte poliploide, ceea ce atenuează potenţialul de proliferare. Transplantul de hepatocite fetale a fost deja practicat experimental la şoareci albuminemici, prin injectare intrasplenică, ceea ce a condus la repopularea ficatului cu hepatocite sănătoase de la donator şi normalizarea nivelului de albumină (5).

La om, celulele progenitoare hepatice cu dublu potenţial (hepatoblaste) sunt prezente deja în ficatul primitiv, la sfârşitul săptămânii a 4-a de viaţă intrauterină, ele diferenţiindu-se în hepatocite sau colangiocite (celule ductale) în lunile următoare de sarcină. Hepatoblastele fetale cu diferite grade de diferenţiere pot fi evidenţiate din săptămâna a 4-a de viaţă intrauterină pe baza markerilor caracteristici: a) pentru celulele stem, CD34 (6,7), CD117, CD 90 şi HLA-DR (8,9); b) pentru hepatocite, albumina, α-fetoproteina, citokeratinele 8, 18, α1-microglobulina, glicogen, glucozo-6-P (10,11); c) pentru celulele ductale: citokeratinele 7 şi 19, gamma glutamil transpeptidaza, dipeptidil peptidaza. În anumite condiţii de cultură, celulele progenitoare fetale umane proliferează chiar şi pentru câteva luni, fiecare celulă trecând prin mai mult de 40 de diviziuni, cu menţinerea unui cariotip normal (12); de aceea, perspectiva ca ele să poată fi folosite pentru transplant celular la om este foarte probabilă.

În ceea ce priveşte celulele progenitoare din ficatul adult - celulele ovale, studiile morfologice au demonstrat prezenţa în ficatul bolnav a unor celule neparenchimatoase, mici, localizate în regiunea periportală (13). Termenul de celule ovale a fost introdus de Farber în 1956 (14), pentru a descrie celulele apărute în ficat, consecutiv regimurilor cu substanţe chimice carcinogene. Se ştie că aceste celule nu se evidenţiază decât în ficatul bolnav, când lezarea este atât de gravă încât diviziunea hepatocitelor nu mai este suficientă pentru regenerarea parenchimului. Studiile efectuate pe diverse populaţii celulare din ficatul de animal, în timpul hepatocarcinogenezei experimentale, au oferit date despre posibila localizare a celulelor ovale. Studiile au fost efectuate pe şoareci la care diviziunea hepatocitelor a fost inhibată prin administrarea de hepatotoxice (2-AAF), iar proliferarea celulelor progenitoare a fost stimulată prin efectuarea unei hepatectomii parţiale (modelul Solt - Farber) (15,16). Numărul lor este cu atât mai mare cu cât leziunea este mai severă. Celulele ovale sunt celule bipotente, se pot diferenţia în celule ale epiteliului biliar şi hepatocite (17) şi au potenţial de proliferare clonală (10,18). Celulele ovale formează ductuli în apropierea cordoanelor de hepatocite, înainte de a se diferenţia în hepatocite sau celule ductulare de tip adult. Câteva ipoteze privind structurile de origine a celulelor ovale sunt: canale Hering (19), celulele periductulare din jurul spaţiului port, celule stem nediferenţiate, prezente în ficat sau venite prin curentul sanguin din măduva hematogenă (20,21). Celulele ovale co-exprimă markeri fenotipici: ai hepatocitelor - αFP, albumina, ai celulelor ductale - GGT, CK 7, 8, 18, 19, vimentina şi markeri pentru celulele stem: CD117 (c-kit), CD 90 (Thy-1), CD 34, FLT 3 (2, 22,23). Utilizând aceşti markeri, celulele ovale au putut fi puse în evidenţă şi la om, în apropierea leziunilor din carcinomul hepatocelular, hepatoblastom şi în ficatul cirotic, deşi acesta este încă un subiect controversat (24). Unii autori consideră că aceste celule au un rol în apariţia carcinomului hepatocelular şi colangiocarcinomului. Sunt necesare experimente viitoare care să precizeze legătura dintre aceste celule şi carcinogeneză, în ideea interceptării apariţiei procesului patologic. Pe de altă parte, celule stem transplantate sunt susceptibile la malignizare, de aceea elucidarea acestui mecanism este de un real interes (25,26). Mulţi cercetători încearcă să studieze comportamentul acestor celule in vitro, prin obţinerea culturilor de celule progenitoare, dar studiile pe ţesut uman sunt relativ puţine, atât din motive etice, cât şi din cauza legislaţiei.

Studiul nostru a avut ca obiectiv explorarea prezenţei şi numărului relativ de celule stem, în ficatul fetal şi adult tumoral uman, evidenţiate prin markerii consacraţi ca fiind exprimaţi de celulele stem: CD117, numit şi c-kit – receptorul pentru SCF (stem cell factor), CD34 – exprimat de celulele pluripotente cu o înaltă capacitate de proliferare, HLA-DR – exprimat pe celulele stem cu capacitate de diferenţiere pe mai multe linii celulare şi CD90 (Thy-1).

MATERIAL ŞI METODĂ

Izolarea celulelor hepatice

Celulele hepatice au fost obţinute din fragmente de ficat fetal uman provenit din avorturi terapeutice (5 cazuri) şi fragmente de ficat adult (5 cazuri) provenit din operaţii pentru ablaţie de hepatocarcinom (cu respectarea normelor etice şi a legislaţiei). Ţesutul a fost mărunţit în fragmente foarte mici; s-a adăugat soluţie tampon 100 ml: 36,9 mmol/l NaCl, 5,4 mmol/l KCl, 0,7 mmol/l NaH_2PO_4, 1.1 mmol/l Na_2HPO_4, 10,0 mmol/l HEPES, 0,1% colagenază, 0,05% inhibitor de tripsină, 50 mmol/l $CaCl_2$. Ţesutul a fost disociat prin pipetare, apoi filtrat prin tifon. Suspensia obţinută a fost centrifugată la 50 g, 5 min, 4°C şi sedimentul a fost spălat cu MEM de 4 ori prin centrifugare la 50 g, 5 min, 4°C. Sedimentul astfel obţinut a fost resuspendat în PBS (pH = 7,4) cu colagenază 0,1%, tripsină 0,25%, EDTA 0,02%, DNAză 0,004% şi incubat 60 minute la 37°C. Substanţele au fost cumpărate de la Sigma Chemical Co., St. Louis, Mo, USA.

Citometrie de flux

Suspensia a fost tratată cu anticorpi monoclonali specifici (10 ml) în vederea examinării la citometrul de flux. Anticorpi monoclonali utilizaţi au fost: anti- CD 117 PE, - CD 90 FITC, - CD 34 FITC, -HLA-DR-PE (Becton Dickinson, San Jose, CA, USA). Celulele au fost apoi spălate şi fixate cu paraformaldehidă 1 % şi analizate cu FACSVantage SE cytometer (Becton Dickinson, San Jose, CA, USA) şi CellQuest software. Celulele au fost analizate în funcţie de dimensiuni şi granularitate (FSC şi SSC) şi în funcţie de expresia markerilor de suprafaţă.

Sortarea cu bile magnetice (MACS)

Acest procedeu se bazează pe conjugarea între bilele magnetice şi anticorpii specifici împotriva unor epitopi de suprafaţă ai celulelor angajate în diferitele linii celulare. Celulele negative, în cazul de faţă celulele progenitoare hepatice, nu se vor ataşa de bilele magnetice. Aceasta se poate realiza prin trecerea suspensiei celulare, în care am introdus bilele magnetice conjugate cu anticorpi specifici, printr-un magnet, care va atrage celulele ataşate pe bile, prin interacţiune specifică antigen-anticorp, pe pereţii camerei de separare. Celulele neataşate de bile vor trece liber prin zona supusă câmpului magnetic şi vor fi colectate. Au fost folosite: un separator magnetic MACS Multy Stand (Miltenyl Biotech Inc., Auburn, CA, USA), coloana de selecţie, tuburi pentru colectare, bile magnetice conjugate cu anticorpi anti-CD3, anti-CD16, anti-CD56, anti-CD19, anti-CD22, anti-CD14 (Becton Dickinson, San Jose, CA, USA). S-au adăugat bilele magnetice în raport de 80/1 şi suspensia a fost incubată la 0°C timp de 30 min, apoi centrifugată la 300 g, 5 min. Supernatantul a fost înlăturat şi sedimentul care conţinea bilele magnetice şi celulele a fost resuspendat. S-a practicat separarea magnetică negativă, cu următoarele etape: plasarea coloanei în câmpul magnetic al separatorului; adăugarea suspensiei celulare; celulele negative trec liber şi se colectează în tub. Suspensiile de celule hepatice au fost tratate cu anticorpi monoclonali specifici anti-CD117 şi anti-CD90 (Becton Dickinson, San Jose, CA, USA) şi examinate la microscopul de fluorescenţă. Au fost numărate celulele din cel puţin 5 câmpuri diferite, în medie 500 de celule pentru fiecare experiment.

REZULTATE

1. Celulele din ficat fetal uman

Expresia markerilor pentru celule stem, obţinută prin analiza de citometrie în flux pentru 5 cazuri de ficat fetal, cu vârste între 7-16 săptămâni, este redată în tabelul I, cu o exemplificare în fig. 1.

Analiza rezultatelor la citometria de flux a arătat că: din celulele CD 117 pozitive, numai 4,5% sunt şi CD 90 pozitive; din celulele CD 117 pozitive, 17,7% sunt şi CD 34 pozitive; din celulele HLA-DR pozitive, 3,8% exprimă şi CD90. Rezultă că celulele stem nediferenţiate ce exprimă întreaga constelaţie de markeri investigaţi sunt relativ puţine, în jurul valorii de 1%, raportat la populaţia totală. De altfel, este cunoscut că CD90 (Thy-1) şi CD 34 sunt markeri exprimaţi şi de celulele endoteliale. CD117 este considerat specific pentru celulele stem. Cu toate acestea, acest marker fie singur, fie în combinaţie cu ceilalţi, nu poate face diferenţa (dacă există vreuna) între celulele stem hematopoietice şi celule stem hepatice, întrucât ambele tipuri celulare exprimă markerii enunţaţi anterior (27, 9). Determinarea identităţii sau diferenţelor între aceste celule stem în ficatul fetal rămâne o temă importantă de studiu pentru viitor.

Am testat posibilitatea separării celulelor progenitoare CD117 pozitive/CD 90 pozitive, în vederea studiului şi eventualei transplantări experimentale. Separarea cu bile magnetice a avut ca scop îndepărtarea din suspensie a celulelor aparţinând liniilor hematopoietice: CD3 – marker pe limfocite, CD22, 19 - markeri limfocitari, CD14, 16 – pe granulocite şi linia monocito-macrofagică, CD56 – celule endoteliale, CD19 şi pe celulele dendritice. Astfel s-a obţinut o suspensie de *celule lin-*, adica celule progenitoare aparţinând liniilor hepatocitară şi a epiteliului biliar. Suspensia a fost folosită pentru iniţierea unei culturi primare. La examinarea la microscopul cu contrast de fază, celulele din cultura primară prezentau o morfologie caracteristică celulelor progenitoare, respectiv erau celule de dimensiuni relativ mari, cu un nucleu mare, central, care ocupa aproape întreaga celulă, citoplasma fiind foarte redusă, cu aspect de halou periferic (fig. 2). Celulele emiteau prelungiri şi prezentau mobilitate în cultură.

Verificarea identităţii acestor celule s-a făcut prin marcare cu anticorpi monoclonali anti-CD117 şi anti-CD90, marcaţi cu fluorocromi, şi examinare la microscopul cu fluorescenţă. S-a constatat că majoritatea celulelor din această cultură (89.28± 9.56%) erau pozitive pentru CD 117 şi CD 90, markeri specifici pentru celulele progenitoare (fig. 3).

2. Celulele din ficat uman adult tumoral

Rezultatele analizei celor 5 cazuri de ficat tumoral adult, provenit de la pacienţi cu carcinom hepatocelular, sunt redate în tabelul I. În ficatul tumoral, celulele CD 117 pozitive se găsesc în procent mai mare în zona tumorală şi zona peritumorală. Celulele CD90 pozitive sunt mai frecvente, în ordine descrescătoare, în zonele tumorală, peritumorală şi paratumorală. Din celulele CD 117 pozitive, au fost şi CD90 pozitive în procent de 100% în zona tumorală, 29,5% în zona peritumorală şi 12,12% la distanţă de tumoră. Celulele HLA-DR pozitive au aceeaşi distribuţie – procente mai

TABELUL I

Expresia markerilor pentru celule stem în ficatul uman fetal şi adult tumoral. Rezultatele sunt exprimate ca medie ± SEM, N=5

Markeri	Celule pozitive (% din celule lin⁻)			
	Ficat fetal (7-16 săpt) N=5	Ficat tumoral N=5		
		Zona tumorala	Zona peritumorala	Zona paratumorala
CD 34+	1,64 ± 0,64	1,79 ± 0,41	2,64 ± 0,12	1,06 ± 0,21
CD 90+	0,59 ± 0,31	3,83 ± 0,67	2,26 ± 0,55	0,85 ± 0,23
CD 117+	6,36 ± 2,15	2,20 ± 0,75	2,97 ± 0,18	1,07 ± 0,18
CD 90+ /117+	0,28 ± 0,07	2,48 ± 0,67	0,88 ± 0,12	0,13 ± 0,04
CD 34+/ 117+	1,13 ± 0,24	0,35 ± 0,05	1,01 ± 0,23	0,35 ± 0,01
HLA-DR+	9,71 ± 2,56	21,03 ± 2,55	17,70 ± 6,34	15,2 ± 4,12
CD 90+ /HLA-DR+	0,40 ± 0,01	1,28 ± 0,03	2,08 ± 0,67	0,59 ± 0,16
CD 34+ /HLA-DR		0,98 ± 0,25	2,03 ± 0,48	0,85 ± 0,21

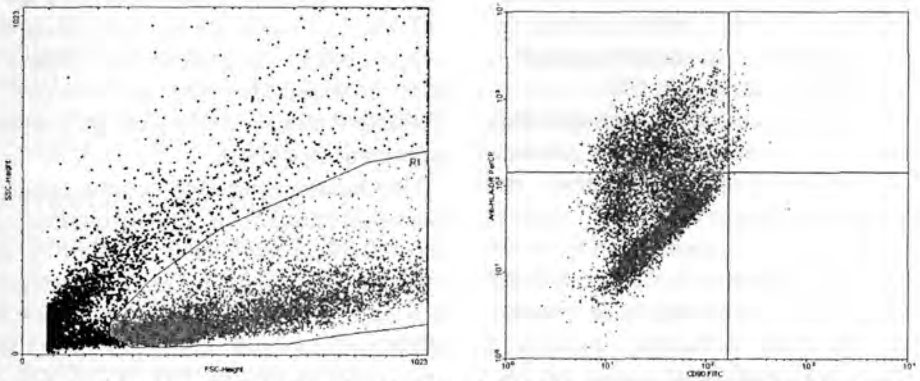


Fig. 1. A. Reprezentare *dot-plot* a distribuţiei celulelor din suspensia de ficat fetal în funcţie de dimensiune relativă şi granularitate, cu poarta pentru populaţia de interes (Reg R1) ; B. Distribuţia celulelor din regiunea R1 în funcţie de expresia CD90/HLA-DR (1.35%)

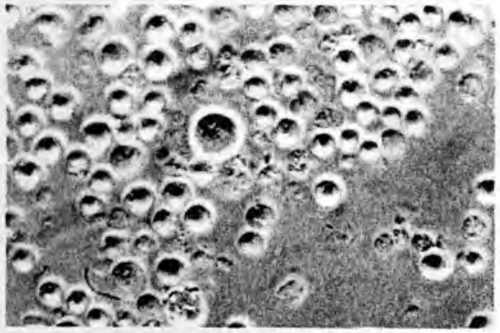


Fig. 2. Cultură primară obţinută din ficatul fetal prin separare negativă cu bile magnetice ; celule cu raport crescut nucleo-citoplasmatic (microscopie în contrast de fază, x 600)

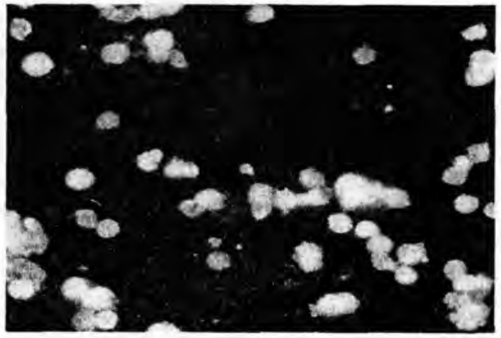


Fig. 3. Celule dublu pozitive pentru CD117 şi CD90, obţinute prin separare negativă cu bile magnetice şi marcare cu Ac. monoclonali anti-CD117 - PE şi CD90-FITC (microscopie de fluorescenţă, x 400)

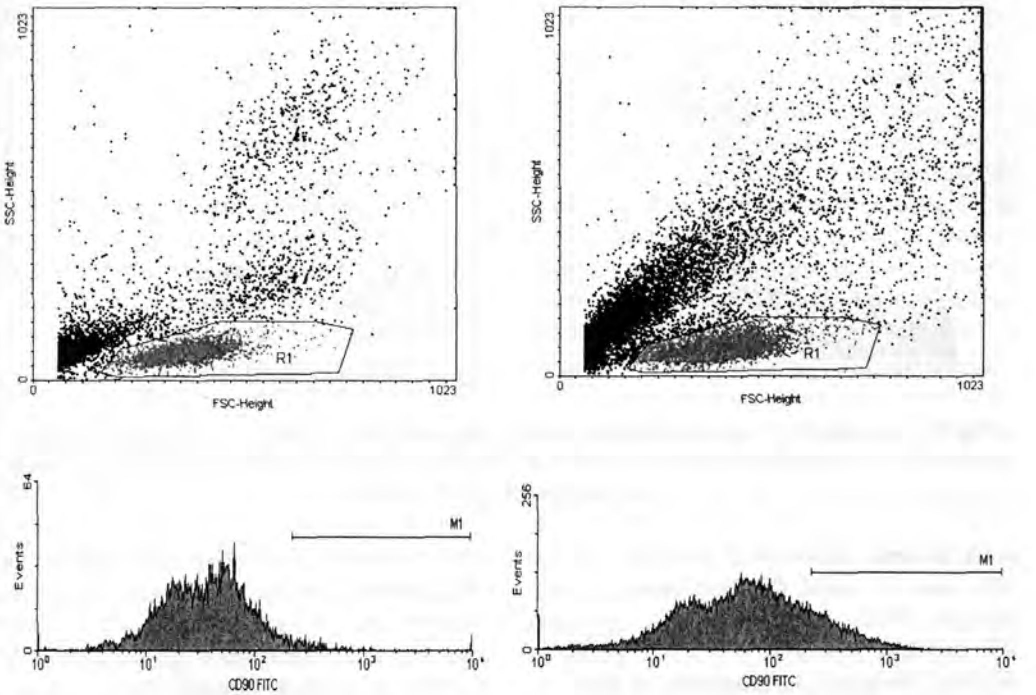


Fig. 4. Reprezentare *dot-plot* a probelor obţinute din ficatul paratumoral (A) şi, respectiv, tumoral (C), la care s-a realizat o poartă delimitând populaţia de interes în funcţie de dimensiuni şi granularitate (dimensiuni moderate şi granularitate scăzută), care este reprezentată sub formă de histogramă în figura 4B şi, respectiv, 4D. Analiza expresiei CD90 - FITC în probele obţinute din ficatul paratumoral (B) şi tumoral (D). Reprezentare sub formă de histograme a populaţiei din poartă. M1 - populaţia de celule pozitive, după înlăturarea fluorescenţei nespecifice pe baza controlului cu anticorp de acelaşi izotip

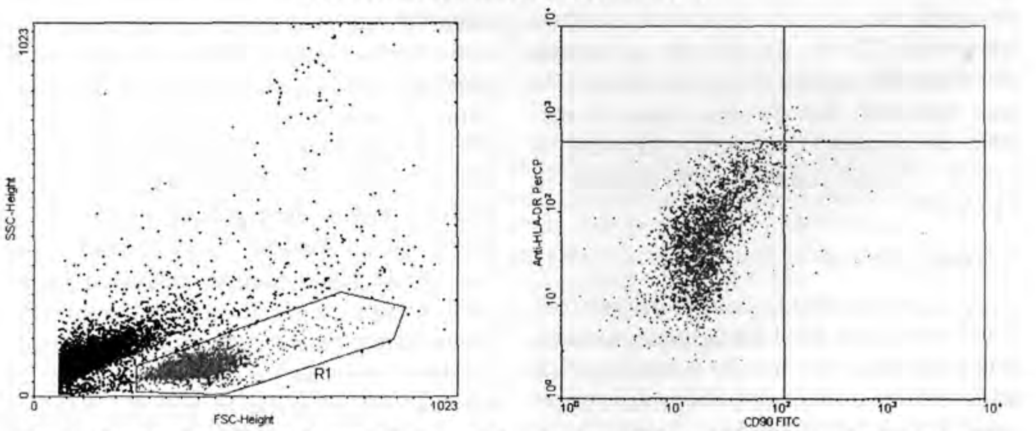


Fig. 5. Ficat tumoral, zonă de parenchim normal - regiunea FSC vs. SSC (R1) conţinând celulele analizate pentru expresia markerilor CD90 şi HLA-DR (A), expresia CD90 şi HLA-DR pe celulele din regiunea R1 (0.23%) (B)

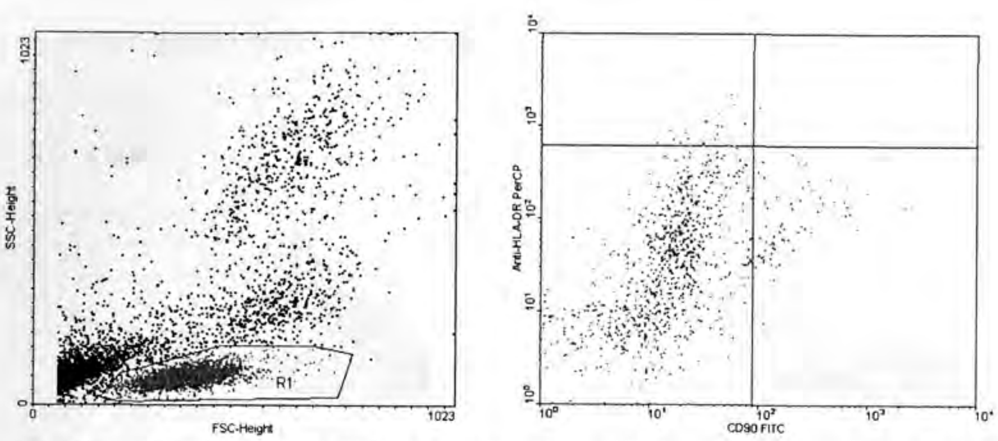


Fig. 6. Ficat tumoral, zonă de parenchim tumoral, regiunea FSC vs. SSC (R1) conţinând celulele analizate pentru expresia markerilor CD90 şi HLA-DR (A), expresia CD90 şi HLA-DR pe celulele din regiunea R1 (1.23%) (B)

mari în zona tumorală şi peritumorală, şi mai mici în ariile de ficat normal paratumoral. Dintre acestea, în zona tumorală 6% exprimă şi CD90 şi 4,7% exprimă şi CD34; în zona peritumorală 11,8% exprimă şi CD90, şi 11,48% exprimă şi CD34; la distanţă, 3,8% exprimă şi CD90 şi 5,6% exprimă şi CD34. Din celulele CD117 pozitive au fost şi CD34 pozitive între 15,8% în zona tumorală şi între 33,11 % la distanţă. În fig. 4 A-D sunt exemplificate două cazuri din ficatul adult prin rezultatele la citometria de flux, în funcţie de expresia markerului CD 90. Se observă un procent mai mare al expresiei acestui marker în zona tumorală, faţă de zona situată la distanţă de tumoră. Coexpresia HLA-DR şi CD90 în ficatul tumoral este ilustrată în fig. 5 şi 6.

DISCUŢII

Analiza celulelor în cultură primară obţinută din ficatul fetal uman arată prezenţa unui procent relativ mic de celule (aproximativ 1%) cu un fenotip ce sugerează apartenenţa la o subpopulaţie de celule stem (progenitoare). Este posibil ca acest fapt să fie datorat evoluţiei rapide a celulelor stem spre anumite tipuri mai diferenţiate, cu păstrarea unui număr mic constant de celule multipotente. O temă de studiu pentru viitor este expresia fenotipică a constelaţiilor de markeri pe celulele hepatice fetale umane, pentru o mai completă caracterizare a stadiilor de diferenţiere.

Datele confirmă şi în cazul ficatului adult tumoral existenţa unei subpopulaţii de celule stem/progenitoare, caracterizată de prezenţa markerilor CD117, CD90, CD34 şi HLA-DR atât în zona tumorală şi peritumorală, cât şi în ariile cu parenchim normal. Totuşi, valorile indică prezenţa unei populaţii mai numeroase în ariile de parenchim afectate de procesul neoplazic (peste 2%). Confirmarea existenţei acestei populaţii de celule, ce exprimă markeri de celule stem în zonele de carcinom hepatocelular apărut pe un fond de boală cronică hepatică, poate reprezenta un indiciu al implicării acestor celule în apariţia neoplaziei. Argumentele care fac plauzibilă implicarea celulelor stem în carcinogeneză ar fi că acestea sunt singurele ce persistă suficient de mult în ţesut astfel încât să acumuleze un număr mare de modificări genetice şi să exprime fenotipul malign, longevitatea lor explicând perioada de latenţă dintre momentul expunerii la carcinogen şi apariţia cancerului. În plus, în acest fel se poate explica apariţia tumorilor mixte hepatocelulare şi colangiocarcinoame. Au fost propuse două mecanisme: oprirea maturării progenitorilor celulelor ovale sau dedifereniţierea hepatocitelor mature (28,29). Implicarea lor în carcinogeneză a fost studiată la om (29) pe baza reexpresiei AFP, proteină normal secretată de hepatoblastele embrionare şi fetale de la 6-11 săptămâni de gestaţie. Reexpresia acestei proteine a fost pusă în evidenţă şi la şoarece, în celule derivate din celulele ovale, în paralel cu evidenţierea creşterii nivelului de AFP după tratamente cu hepatocarcinogeni (30), şi este un indicator al apariţiei unei populaţii de celule imature, nediferenţiate terminal, care exprimă în mod normal această proteină.

CONCLUZII

În ficatul fetal uman există o subpopulaţie relativ redusă numeric de celule pozitive pentru markerii celulelor stem CD117, CD90, CD34, HLA-DR. Izolarea lor pentru iniţierea de culturi primare de scurtă durată crează premisele pentru folosirea lor în terapie pentru transplant. Celulele pozitive pentru aceiaşi markeri ai celulelor stem se găsesc şi în ficatul tumoral uman cu hepatocarcinom, ceea ceea ce indică posibila implicare a celulelor stem în carcinogeneză. Un viitor studiu pe ficatul adult uman necesită separarea celulelor pozitive pentru markerii celulelor stem, în vederea continuării caracterizării lor morfologice şi moleculare. Interesul pentru celulele stem hepatice este major în sfera implicării lor în carcinogeneză, ca şi în conceperea terapiilor experimentale pentru bolile hepatice: transplantul celular (31,32), terapia genică a maladiilor metabolice cu deficite enzimatice (33,34,35).

NOTA BENE

Aceasta lucrare a fost suportată financiar prin contractul nr. 180, Programul National VIASAN.

BIBLIOGRAFIE

1. Thorgeirsson S. Hepatic stem cells in liver regeneration. *FASEB J* 1996; 10: 1249-1256.
2. Alison MR, Sarraf CE. Hepatic stem cells. *J Hepatol* 1998; 29: 676-682.
3. Alison MR, Poulsom R, Forbes S, Wright NA. An introduction to stem cells. *J Pathol* 2002; 197: 419-423.
4. Kubota H, Reid LM. Clonogenic hepatoblasts, common precursors for hepatocytic and biliary lineages, are lacking classical major histocompatibility complex class I antigen. *PNAS* 2000; 97: 22.
5. Sierra E, Maganto P, Codesal J et al. Liver gene expression and increase in albumin synthesis by fetal hepatocytes transplanted into albuminemic rats. *Life Sci* 2000; 67: 2417-2432.
6. Crosby HA, Kelly DA, Strain AJ. Human hepatic stem-like cells isolated using c-kit or CD34 can differentiate into biliary epithelium. *Gastroenterology* 2001; 120: 534-544.
7. Crosby HA, Nijjar SS, de Ville de Goyet J, Kelly DA, Strain AJ. Progenitor cells of the biliary epithelial cell lineage, *Seminars in Cell and Developmental Biology* 2002; 13: 397-403.
8. Muench MO, Cupp J, Polakoff J, Roncarolo MG. Expression of CD33, CD38 and HLA-DR on CD34+ human fetal liver progenitor with high proliferative potential. *Blood* 1994; 83: 3170-3179.
9. Lemmer ER, Shephard EG, Blakolmer K, Kirsch RE, Robson SC. Isolation from human fetal liver of cells co-expressing CD34 hematopoietic stem cell and CAM5.2 pancytokeratin markers. *J Hepatol* 1998; 29; 450-454.

10. Suzuki A, Taniguchi H, Zheng YW et al. Clonal colony formation of hepatic stem/progenitor cells enhanced by embryonic fibroblast conditioning medium. *Transplant Proc* 2000 ; 32(7) : 2328-2330.
11. Suzuki A, Zheng Y, Kondo R et al. Flow cytometric separation and enrichment of hepatic progenitor cells in the developing mouse liver. *Hepatology* 2000 ; 32 : 1230- 1239.
12. Malhi H, Irani AN, Gagandeep S, Gupta S. Isolation of human progenitor liver epithelial cells with extensive replication capacity and differentiation into mature hepatocytes. *J Cell Sci* 2002 ; 115(13) : 2679-2688.
13. Opie EL. The pathogenesis of tumors of the liver produced by butter yellow. *J Exp Med* 1944 ; 80 : 231-246.
14. Farber E. Similarities in the sequence of early histological changes induced in the livers of rats by ethionine, 2-acetylaminoazobenzen e and 39 -methyl-4-dimethylaminoazobenzene. *Cancer Res* 1956 ; 16 : 142-148.
15. Michalopoulos GK, De Frances MC. Liver regeneration. *Science* 1997 ; 276 : 60-66.
16. Alison MR, Golding M, Sarraf CE. Liver stem cells : when the going gets tough they get going. *Int J Exp Pathol* 1997 ; 78 : 365-381.
17. Haruna Y, Saito K, Spaulding S, Nalesnik MA, Gerber MA. Identification of bipotential progenitor cells in normal and injured liver. *Hepatology* 1996 ; 23 : 476-481.
18. Lazaro CA, Rhim JA, Yamada Y, Fausto N. Generation of hepatocytes from oval cell precursor in culture. *Cancer Res* 1998 ; 58 : 5514-5522.
19. Theise ND, Saxena R, Portmann BC et al. The canals of Hering and hepatic stem cells in humans. *Hepatology* 1999 ; 30 : 1425-1433.
20. Petersen BE, Bowen WC, Patrene KD et al. Bone marrow as a potential source of hepatic oval cells. *Science* 1999 ; 284 : 1168-1170.
21. Lagasse E, Connors H, Al-DhalimyM et al. Purified hematopoietic stem cells can differentiate into hepatocytes in vivo. *Nature Med* 2000 ; 6 : 1229-1234.
22. Vessey CJ, de la Hall PM. Hepatic stem cells : a review. *Pathology* 2001 ; 33 : 130-141.
23. Forbes S, Vig P, Poulsom R, Thomas H, Alison M. Hepatic stem cells. *J Pathol* 2002 ; 197 : 510-518.
24. Strain AJ, Crosby HA. Hepatic stem cells. *Gut* 2000 ; 46 : 743-745.
25. Marx J. Mutant stem cells may seed cancer. *Science* 2003 ; 301 : 1308-1310.
26. Houghton J, Stoicov C, Nomura S et al. Gastric cancer originating from bone marrow-derived cells. *Science* 2004 ; 306 : 1568-1571.
27. Baumann U, Crosby HA, Ramani P, Kelly DA, Strain AJ. Expression of stem cell receptor c-kit in normal and diseased pediatric liver. *Hepatology* 1999 ; 30 : 112-117.
28. Sell S. The role of determined stem-cells in the cellular lineage of hepatocellular carcinoma. *Int J Dev Biol* 1993 ; 37 : 189-201.
29. Sell S, Pierce GB. Maturation arrest of stem cell differentiation is a common pathway for the cellular origin of teratocarcinomas and epithelial cancers. *Lab Invest* 1994, 70 : 6-21.
30. Dempo KN, Chisaka N, Yoshida Y, Kaneko A, Onoe T. Immunofluorescent study on alpha-fetoprotein producing cells in the early stage of 3' - methyl-4-dimethyl - aminobenzene carcinogenesis. *Cancer Res* 1975 ; 35 : 1282-1287.
31. Faris RA, Konkin T, Halpert G. Liver stem cells : a potential source of hepatocytes for the treatment of human liver disease. *Artif Organs* 2001 ; 25(7) : 513-521.
32. Feldmann G. Liver transplantation of hepatic stem cells : potential use for treating liver diseases. *Cell Biol Toxicol* 2001 ; 17(2) : 77-85.
33. Grompe M. Liver repopulation for the treatment of metabolic liver diseases. *J Inherit Metab Dis* 2001 ; 24 : 231-244.
34. Malhi H, Gupta S. Hepatocyte transplantation : new horizons and challenges. *J Hepatobil Pancreat Surg* 2001 ; 8 : 40-50.
35. Ott M, Schmidt HHJ, Cichon G, Manns MP. Emerging therapies in hepatology : liver directed gene transfer and hepatocytes transplantation. *Cell Tissue Organs* 2000 ; 167 : 81-87.

ŞTIINŢE FUNDAMENTALE **ARTICOLE ORIGINALE**

DELEŢIA A DOUĂ GENE DIN GENOMUL DROJDIEI FISIPARE *Schizosaccharomyces pombe* MANIPULARE GENETICĂ ŞI STUDIU FENOTIPIC

Elena Petrescu[1], Pia-Manuela Voicu[1], M. Poiţelea[2], B. Stoica[1], Raluca Stănescu[1], M. Rusu[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Biochimie
Universitatea Sussex
2 Genome Damage and Stability Center

DELETION OF TWO GENES FROM THE GENOME OF FISSION YEAST SCHIZOSACCHAROMYCES POMBE. GENETIC MANIPULATION AND PHENOTYPE STUDY (Abstract) : The aim of this study was to delete two genes from the genome of the fission yeast *S. pombe* in order to search for their functions in the cell. These genes are SPAC869.02c (MR1) and SPBC21C3.19 (MR2) and previous studies reported their significant induction after gamma irradiation. We carried out the deletions of the two genes and we replaced them with the selection marker ura4. Among the phenotype characteristics we tested the viability, the sexual behaviour and the radiosensitivity to ultraviolet and gamma irradiation. Our results indicate that MR1-deleted strain is sensitive to both UV and gamma irradiation, while the survival of the irradiated MR2-deleted strain doesn't appear to be influenced by the deletion. This suggests an involvment of MR1 gene in the adaptive response triggered by these types of genotoxic aggression. The comparison of MR1-d and MR2-d with the double deleted strains containing the deletion of MR1 or MR2 combined with the deletion of sty1 or rad3 genes led to a surprising result : the double mutants MR1-d sty1-d and MR1-d rad3-d were more resistant to both UV and gamma irradiation than the simple deleted strains sty1-d and rad3-d, respectively. This suggests a possible contribution of MR1 gene to the lethal process taking place in irradiated cells. **Key words** : SPAC869.02c, SPBC21C3.19, DELETION, RADIO-SENSITIVITY

Drojdia fisipară *Schizosaccharomyces pombe* este un organism eucariot simplu, unicelular, cu un genom secvenţat şi cu o organizare a genomului asemănătoare celei a celulelor de mamifere. Acest organism poate fi folosit în studii precum efectul radiaţiilor ionizante şi neionizante, efectul agenţilor mutageni, ciclul celular, organizarea heterocromatinei etc. Rezultatele acestor studii pot facilita înţelegerea fenomenelor similare de la celulele organismelor pluricelulare.

Genomul drojdiei *Schizosaccharomyces pombe* a fost secvenţat de către un consorţiu european constituit în acest scop (1). Secvenţa se află în baza de date a NCBI (National Center for Biotechnology Information) accesibilă la site-urile Mednet. Din cele 4828 de gene conţinute, 50 de gene au homologie importantă cu gene cunoscute a fi mutante în patologia umană, iar 122 au similarităţi semnificative cu astfel de gene.

Nu toate genele descoperite la secvenţarea genomului drojdiei fisipare au funcţii cunoscute. O metodă de investigare a funcţiei unei anumite gene constă în studierea fenotipului tulpinii în care gena respectivă a fost deletată. În cadrul studiului de faţă, noi ne-am propus deleţia a două gene încă nestudiate la acest microorganism, dar care au homologi în alte organisme, pentru a obţine informaţii despre rolul lor în celulă. Genele alese sunt: SPAC869.02c (situată pe cromosomul I şi numită MR1 în acest studiu) şi SPBC21C3.19 (situată pe cromosomul II şi numită MR2 în acest studiu).

Motivul pentru care am ales aceste gene este acela că într-un studiu de screening micro-array efectuat la Genome Damage and Stability Center, Universitatea Sussex, Marea Britanie s-a găsit că expresia lor creşte semnificativ după iradierea cu raze gama (2). Aceasta sugerează că genele respective ar fi implicate în procese declanşate de acest tip de agresiune genotoxică ("checkpoint"-uri ale ciclului celular, mecanismul de reparare al ADN) (3). În plus, gena MR1 este homologă parţial cu gena care codifică o aminoacid permează implicată în dezvoltarea sexuală la *S. pombe* şi cu flavoproteine de la alte specii, iar MR2 este parţial homologă cu VPS13 de la *Saccharomyces cerevisiae*, care codifică o proteină implicată în traficul vezicular de proteine. Atât dezvoltarea ciclului sexual, cât şi traficul vezicular sunt fenomene care ne preocupă (4).

MATERIAL ŞI METODĂ

1. Construirea şi amplificarea fragmentelor de ADN necesare deleţiilor

Această etapă a fost realizată conform unei proceduri descrise recent (5). Fragmentele (constructele) de ADN necesare deleţiilor trebuie să conţină secvenţe ale flancurilor genei pe care vrem să o deletăm, iar în locul genei respective să fie plasată o altă genă ca marker de selecţie. Noi am folosit două gene ca markeri de selecţie şi înlocuitori ai genei deletate: gena *ura4* de la *Schizosaccharomyces pombe*, care conferă prototrofie (creştere independentă de prezenţa uracilului în mediul de cultură) tulpinilor cu o mutaţie în locusul natural *ura4* şi gena heterologă *kanMX6* care conferă microorganismului deletat rezistenţă la antibioticul kanamicină (geneticină). Pentru a construi aceste fragmente a fost necesar să se construiască mai întâi câte trei fragmente mai scurte, parţial superpozabile: fragmentul I care conţine aproximativ 500 perechi de nucleotide din flancul din amonte (în raport cu codonul iniţiator) al genei care urma să fie deletată şi 20-24 nucleotide din gena marker, fragmentul II care cuprinde gena marker şi fragmentul III care cuprinde 20-24 de nucleotide din gena marker şi 500 nucleotide din flancul din aval (faţă de codonul terminator) al genei de deletat (polarităţile amonte-aval s-au considerat în raport cu polaritatea transcriptelor respective).

Această primă etapă a presupus următorii paşi de lucru:

- *Proiectarea oligonucleotidelor primer.* S-a realizat folosind baza de date a NCBI accesibilă pe site-urile Medline.
- *Construcţia fragmentelor superpozabile iniţiale.* Fragmentele I, II şi III au fost construite prin reacţii PCR (*polymerase chain reaction*) separate, folosind primerii proiectaţi, iar ca matriţe, ADN cromosomal pentru fragmentele I şi III, respectiv plasmide conţinând genele marker pentru fragmentul II.
- *Purificarea fragmentelor.* A fost făcută după decuparea lor de pe gelul de electroforeză pe care au fost migrate, cu ajutorul unor coloane de purificare dintr-un kit Qiagen.
- *Construcţia fragmentelor folosite la transformare şi deleţie.* S-a făcut prin PCR de fuziune, folosind amestecul celor trei fragmente sintetizate anterior (fig. 1).

2. Transformarea tulpinilor de *S. pombe* cu fragmentele lineare obţinute

ADN a fost extras si precipitat din amestecul de reacţie PCR descris în alineatul precedent şi folosit, apoi, pentru transformarea tulpinilor la care am vrut să facem deleţia celor două gene. Transformarea am făcut-o la tulpini auxotrofe pentru uracil (dependente, pentru creştere, de prezenţa uracilului în mediul de cultură), după o metodă cunoscută (6).

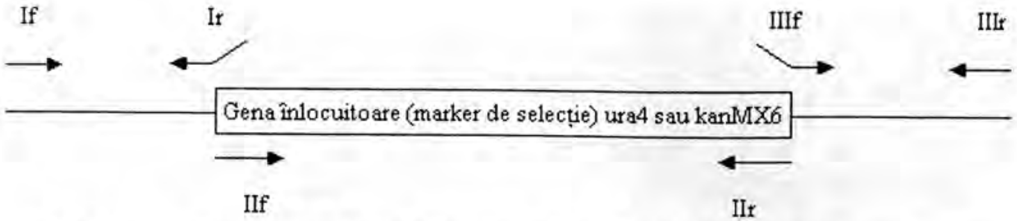


Fig. 1. Schema fragmentului folosit la deleţia genelor. If, Ir, IIf, IIr, IIIf şi IIIr sunt primerii necesari pentru construcţia fragmentelor I, II şi III

3. Studiul fenotipic al tulpinilor deletate

Am urmărit viabilitatea, integritatea ciclului sexual, rezistenţa la iradierea UV şi gama la tulpinile cu genele MR1 şi MR2 deletate (MR1-d şi MR2-d), precum şi la tulpini care combină o deleţie a acestor gene cu deleţii ale genelor sty1 sau rad3 (7). Sty1 codifică o protein-kinază care este esenţială în răspunsul la diferite tipuri de stress (oxidativ, osmotic, termic) (8). Rad3 codifică o protein-kinază necesară pentru controlul intrării în mitoză, care verifică integritatea ADN şi completarea replicării acestuia (9).

Iradierea a fost făcută la Genome Damage and Stability Centre, Univ Sussex. Pentru iradierea UV s-a folosit o lampă furnizând 254 nm, dozată fotochimic în J/m^2. Tulpinile au fost iradiate în faza exponenţială de dezvoltare, după ce au fost împrăştiate pe plăci cu mediu agarizat (YEA: *yeast extract agar*), câte aproximativ 500 celule/placă. Pentru iradierea gama a fost folosită o sursă de cesiu furnizând 12,5 Gy/min. Celulele suspendate în mediu lichid cu extract de drojdie (YEL: *yeast extract liquid*) au fost iradiate, după care au fost etalate pe mediu solid YEA, câte 500 celule/placă.

Pentru aprecierea ratei de supravieţuire, au fost numărate coloniile care au apărut pe plăci după 3 zile de incubare la 30^{0}C, iar rezultatele au fost raportate la cele obţinute pe plăci de referinţă conţinând 500 celule/placă, dar neiradiate.

REZULTATE

Transformanţii uracil-independenţi obţinuţi, conţinând deleţia genei MR1, respectiv a genei MR2, au fost testaţi în privinţa fenotipului.

Primele testări au vizat viabilitatea generală a tulpinilor deletate în raport cu cele nedeletate şi eficienţa lor în ce priveşte ciclul sexual. Nici o modificare nu a fost observată la cele două deleţii în această privinţă.

Tulpinile cu deleţii au fost încrucişate cu tulpini purtând alte deleţii: sty1-d şi rad3-d, obţinând în felul acesta tulpini dublu-deletate.

Tulpinile simplu-deletate şi dublu-deletate au fost iradiate cu o sursă de raze ultraviolete şi cu o sursă de raze gama, apoi rata de supravieţuire a fost determinată aşa cum am descris mai sus.

Fig. 2 şi 3 arată curbele de supravieţuire ale tulpinilor cu deleţii simple şi duble după iradierea UV. Se observă faptul că tulpina MR1-d are o oarecare radio-sensibilitate (rată a supravieţuirii redusă în comparaţie cu a tipului sălbatic, wt), dar aceasta este mai puţin marcantă în comparaţie cu cea a tulpinilor sty1-d şi rad3-d. În ceea ce priveşte tulpina MR2-d, rata supravieţuirii în urma iradierii UV a fost similară celei a

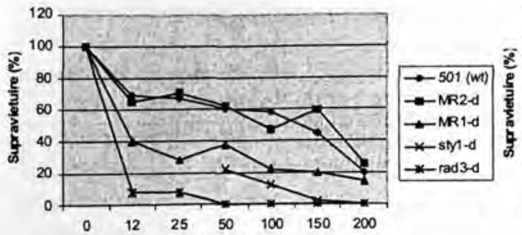


Fig. 2. Supravieţuirea celulelor iradiate UV la tulpinile cu deleţii

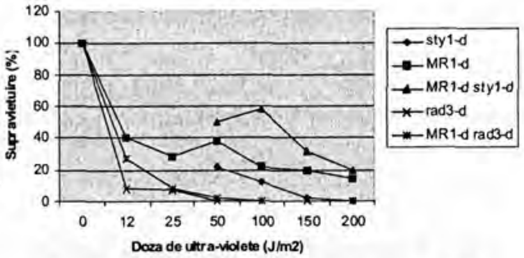


Fig. 3. Supravieţuirea celulelor iradiate UV la tulpinile cu simple şi duble deleţii

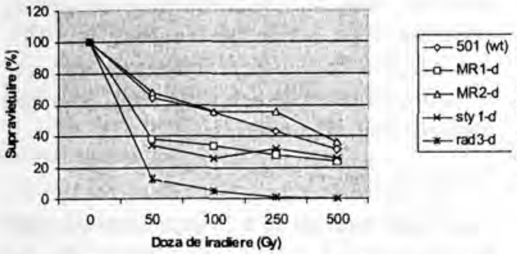


Fig. 4. Supravieţuirea celulelor iradiate gama la tulpinile cu deleţii

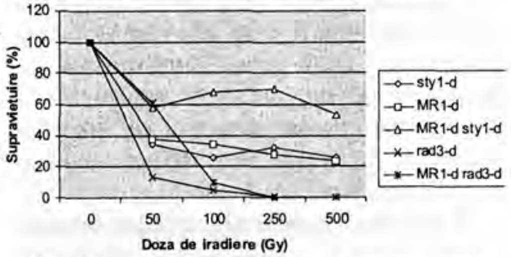


Fig.5. Supravieţuirea celulelor iradiate gama la · tulpinile cu simple şi duble deleţii

tipului sălbatic. Tulpinile dublu deletate MR1-d sty1-d şi, mai puţin accentuat, MR1-d rad3-d au manifestat o radio-rezistenţă mai mare decât tulpinile cu deleţii simple ale genei sty1, respectiv rad3.

Fig. 4 şi 5 arată curbele de supravieţuire ale tulpinilor studiate după iradierea gama. Rezultatele obţinute sunt în concordanţă cu cele obţinute în urma iradierii UV, în sensul că tulpina MR1-d are o anumită sensibilitate şi la iradierea gama, pe când deleţia genei MR-2 nu pare să influenţeze viabilitatea tulpinii respective în urma acestui tip de agresiune. De asemenea, dublii mutanţi MR1-d sty1-d şi MR1-d rad3-d s-au dovedit mai rezistenţi şi la iradiera gama în comparaţie cu tulpinile sty1-d, respectiv rad3-d.

DISCUŢII

Deleţia unor gene şi studiul fenotipic al tulpinilor deletate pot oferi informaţii despre rolul acelor gene în celulă. În studiul de faţă am ales să studiem, în acest mod, două gene din genomul drojdiei *Schizosaccharomyces pombe* care nu au fost caracterizate încă: SPAC869.02c (MR1) şi SPBC21C3.19 (MR2), a căror expresie a fost găsită semnificativ crescută în urma iradierii gama, ceea ce sugerează implicarea lor posibilă în procese declanşate în urma acestui tip de agresiune: controlul ciclului celular la nivelul checkpoint-urilor sau mecanismul de reparare a ADN.

Testarea sensibilităţii tulpinilor conţinând deleţia celor două gene la iradiere UV şi gama a relevat o oarecare sensibilitate a tulpinii MR1-d atât la iradierea UV, cât şi la iradierea gama. Acest fapt sugerează implicarea sa în mecanismele adaptative declanşate de acest tip de agresiune genotoxică.

Pe de altă parte, tulpina MR2-d nu s-a dovedit a fi radio-sensibilă, deci nu am putut găsi, deocamdată, un fenotip pentru această deleţie.

Un rezultat surprinzător a fost obţinut la tulpinile dublu deletate MR1-d sty1-d şi MR1-d rad3-d, care s-au dovedit mai radiorezistente decât tulpinile purtând numai

câte o deleţie a genei sty1, respectiv a genei rad3. Acest fapt ar putea semnifica o posibilă participare a genei MR1 la procesul letal pe care îl suferă celula iradiată.

CONCLUZII

În studiul de faţă am realizat deleţia genelor MR1 şi MR2 din genomul drojdiei fisipare şi am cercetat fenotipul tulpinilor deletate, pentru a obţine informaţii despre rolul acestor gene în celulă.

Am găsit o sensibilitate crescută a tulpinii MR1-d la iradierea UV şi gama, ceea ce sugerează un posibil rol al genei MR1 în procesele adaptative declanşate de acest tratament genotoxic, aşa cum indica şi expresia crescută a acestei gene în urma iradierii gama, raportată în literatură.

Combinarea deleţiei genei MR1 cu deleţia genei sty1, respectiv rad3 a dus la o creştere surprinzătoare a radiorezistenţei tulpinilor dublu deletate, ceea ce sugerează participarea genei MR1 la efectul letal al iradierii.

BIBLIOGRAFIE

1. Wood V, Gwilliam R, Rajandream MA et al. The genome sequence of *Schizosaccharomyces pombe*. *Nature* 2002; 415 (6874): 871-880.
2. Watson A, Mata J, Bahler J, Carr AM, Humphrey T. Global gene expression responses of fission yeast to ionizing radiation. *Mol Biol Cell* 2004; 15: 851-860.
3. Chen D, Toone WM, Mata J et al. Global transcriptional responses of fission yeast to environmental stress. *Mol Biol Cell* 2003; 14: 214-229.
4. Voicu PM, Poiţelea M, Schweingruber ME, Rusu M. Inositol is specifically involved in the sexual program of the fission yeast *Schizosaccharomyces pombe*. *Arch Microbiol* 2002; 177: 251-258.
5. Werler PJH, Hartsuiker E, Carr AM. A simple cre-lox method for chromosomal N-terminal tagging of essential and non-essential *Schizosaccharomyces pombe* genes. *Gene* 2003; 304: 133-141.
6. Bahler J, Wu J-Q, Longtine MS et al. Heterologous modules for efficient and versatile PCR-based gene targeting in *Schizosaccharomyces pombe*. *Yeast* 1998; 14: 943-951.
7. Alfa C, Fantes P, Hyams J, McLeod M, Warbrick E. *Experiments with fission yeast. A laboratory manual.* Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, New York, 1993.
8. Toone WM, Jones N. Stress activated signaling pathways in yeast. *Genes Cells* 1998; 3: 485-498.
9. Al-Khodairy F, Carr AM. DNA repair mutants defining G2 checkpoint pathways in *Schizosaccharomyces pombe*. *EMBO J* 1992; 11: 1343-1350.

NOUTĂŢI

SINDROM ANTIFOSFOLIPIDIC CATASTROFAL LA UN COPIL DE 14 ANI

Sindromul antifosfolipidic (APS) este o maladie autoimună. Mai puţin de 1% dintre pacienţii cu APS prezintă o formă de APS catastrofală, ameninţătoare de viaţă (CAPS). Este raportat un caz de CAPS la o fetiţă cu afectare cardiacă, gastrointestinală şi renală. Deşi îngrijirea a fost complicată, rezultatul a fost mult mai bun decât se aştepta. Autorii sugerează că sindromul CAP trebuie inclus în diagnosticul diferenţial al insuficienţei renale acute la copiii cu afectare multiorganică şi prelungirea timpului de coagulare fosfolipid-dependentă, care vor fi trataţi prompt cu agenţi imunomodulatori şi anticoagulanţi (Tsirpanlis G, Moustakas G, Sakka E, Triantafyllis G, Sotsiou F, Liapis H, Ziroyannis P. Catastrophic antiphospholipid syndrome in a 14-year-old child. *Ped Nephrol* 2005; 20 (4): 519-521).

Mihaela Munteanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 1

ŞTIINŢE FUNDAMENTALE

ARTICOLE ORIGINALE

ORIGINEA ŞI DISTRIBUŢIA INTRAPARENCHIMATOASĂ A ARTEREI RETROPIELICE

Elena Şapte, P. Bordei, Mihaela Pundiche, I. Bulbuc
Universitatea "Ovidius" Constanţa
Facultatea de Medicină
Disciplina de Anatomie

THE ORIGIN AND DISTRIBUTION OF RETROPIELIC ARTERY (Abstract): We used as study methods of retropielic artery: dissection on adult human bodies and on human fetuses, injection of plastic material followed by corrosion and the study of selective and total renal nefroangiographies. We've studied the origin, the termination way and vascularization territory of retropielic artery on 208 cases. We found retropielic artery origin to have 3 arterial sources: as terminal branch of renal artery (58.65%); from prepielic artery (40.38%) and as supplementary renal artery from aorta (0.96%). Although, usually retropielic artery traject is arcade like, we found this aspect in 38.46% cases. In 19.71% cases the traject has an italic "S" or double arcade aspect, in 31.73% cases, retropielic artery is terminated by bifurcation, trifurcation in 9.13% cases and ramification in four branches in only 0.96% cases. Regardless of it's aspect, in most of the cases (31.73%), retropielic artery branches is vascularizating the posterior half of the kidney, in 28.36% cases, just the posterior middle part of the kidney and in the remaining cases is not vascularizating the superior pole (18.75%) or the inferior pole (21.15%). **Key words**: RETROPIELIC ARTERY, TOPOGRAPHY; DISTRIBUTION

Ramura posterioară de diviziune a arterei renale sau trunchiul comun al arterelor feţei posterioare şi a polului superior (6) este destinată vascularizaţiei jumătăţii posterioare a rinichiului şi segmentului posterior al polului superior renal. Ramurile sale în contact cu peretele posterior al sinusului sunt dispuse în aceeaşi manieră ca şi cele ale planului anterior. Astfel, se explică posibilitatea executării fără mare pericol a pielotomiei posterioare (1).

În literatura de specialitate ramul posterior al arterei renale (artera retropielică) este descris diferit.

După Paturet (1) planul posterior sau retropielic este reprezentat în general de o singură arteră dispusă în arcadă pe faţa posterioară a pelvisului renal ce se distribuie jumătăţii posterioare a rinichiului şi polului superior. Originea sa este cel mai frecvent în trunchiul arterei renale.

După Téstut (2) ramura posterioară a arterei renale este destinată feţei posterioare a sinusului. Ea reprezintă cel mai frecvent ramul terminal de trifurcaţie al arterei renale, ce trece deasupra pelvisului renal, în contact cu marginea lui superioară şi coboară apoi pe faţa posterioară a acestuia.

Pentru Rouvière (3) ramura posterioară sau retropielică, înconjoară marginea superioară a pelvisului renal, apoi coboară înapoia lui până spre partea mijlocie a hilului, dar tangenţial cu marginea acestuia, în aşa fel încât lasă liberă şi uşor de abordat toată partea extrahilară a feţei posterioare a pelvisului renal.

Pentru Grégoire (4) ramura posterioară sau trunchiul comun al arterelor feţei posterioare şi ale polului superior, trece pe deasupra marginii superioare a pelvisului renal, apoi coboară pe faţa sa posterioară şi dă un ram care pătrunde în polul superior.

Pentru Callas şi Martin (5) artera retropielică încrucişează superior pelvisul renal, apoi coboară de-a lungul marginii posterioare a hilului, descriind o curbă cu concavitatea intern şi inferior, care degajează faţa posterioară a pelvisului renal. Cel mai frecvent artera retropielică reprezintă ramul posterior de bifurcaţie al arterei renale.

Cordier (6) afirmă că ramura posterioară sau artera apico-mezorenală posterioară sau retropielică, este de 2-3 ori mai mică decât cea anterioară şi reprezintă trunchiul comun al arterelor feţei posterioare şi a polului superior. Originea sa se găseşte practic în afara hilului. De la origine ea merge pe faţa posterioară a căilor excretorii oblic inferior, posterior şi lateral, descriind o largă curbă cu concavitatea infero-medial.

Pentru Barbin şi Guntz (7) trunchiul primar posterior (artera retropielică) poate prezenta următoarele moduri de diviziune:

1. tipul monopodic în care artera, concavă inferior şi medial în traiectul său, se termină la partea inferioară a sinusului. Ramurile ce nasc din convexitatea ei sunt: artera polară superioară şi arterele mezorenale posterioare (superioară, mijlocie şi inferioară).

2. tipul dicotomic, corespunde unei direcţii aproape orizontale a trunchiului primar posterior, cele 2 ramuri fiind de calibru sensibil egal.

MATERIAL ŞI METODĂ

Rezultatele acestui studiu fac parte dintr-o cercetare amplă pe care am efectat-o asupra vascularizaţiei arteriale a rinichiului. Am urmărit originea şi teritoriului deservit de artera retropielica pe un număr de 160 rinichi umani proaspeţi şi formolizaţi precum şi 48 nefroangiografii. Metodele de lucru au cuprins disecţii efectuate atât pe cadavre adulte cât şi pe cadavre fetale, precum şi injectări de mase plastice urmate de coroziune. Injectările au fost efectuate pe rinichi eviscerați sau blocuri organice eviscerate (rinichi recoltaţi împreună cu grăsimea pararenală şi segmentele corespunzătoare ale aortei şi venei cave inferioare) folosind tehnovit sau biodur. Substanţele plastice sunt colorate astfel încât permit diferenţierea elementelor vasculare de cele ductale. Coroziunea pieselor injectate am efectuat-o folosind o soluţie de hidroxid de sodiu.

Reperele urmărite au fost studiate comparativ dreapta-stânga şi corelate cu datele din literatura de specialitate.

REZULTATE

Artera retropielică îşi avea originea: în artera renală, în artera prepielică şi direct din aortă, ca arteră renală suplimentară.

În cea mai mare parte din cazuri (122 cazuri) provenea din trunchiului arterei renale, ca ram terminal al acesteia (67 cazuri pe partea dreaptă şi 55 cazuri pe partea stângă) cu următoarele variante:

- din artera renală bifurcată în ram anterior şi ram posterior - 72 cazuri (24 cazuri pe partea dreaptă şi 48 cazuri pe partea stângă)

- din artera renală terminată prin trifurcare - 48 cazuri (29 cazuri pe partea dreaptă şi 19 cazuri pe partea stângă)

- din artera renală terminată prin patru ramuri - 2 cazuri (pe partea dreaptă).

În 84 cazuri artera retropielică îşi avea originea în artera prepielică (62 de cazuri pe partea dreaptă şi 22 de cazuri pe partea stângă).

Din aortă, dar ca arteră renală supranumerară, am găsit originea arterei retropielice în 2 cazuri (1 caz pe partea dreaptă şi 1 caz pe partea stângă);

În ceea ce priveşte ***modul de terminare al arterei retropielice*** **şi** ***teritoriul de vascularizaţie*** **am găsit următoarele variante:**

- aspectul *în arcadă* (fig. 1) în care artera

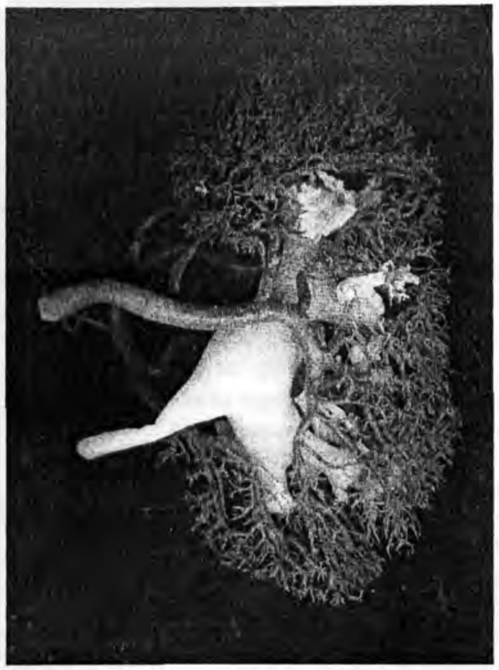


Fig. 1. Arteră retropielică cu aspect în arcadă spre "S" italic, ce vascularizează întreaga valvă renală posterioară. Două ramuri polare superioare desprinse din convexitatea arcadei

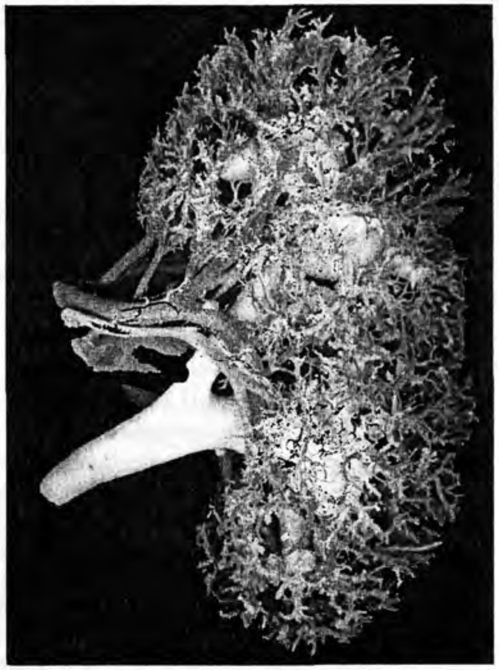
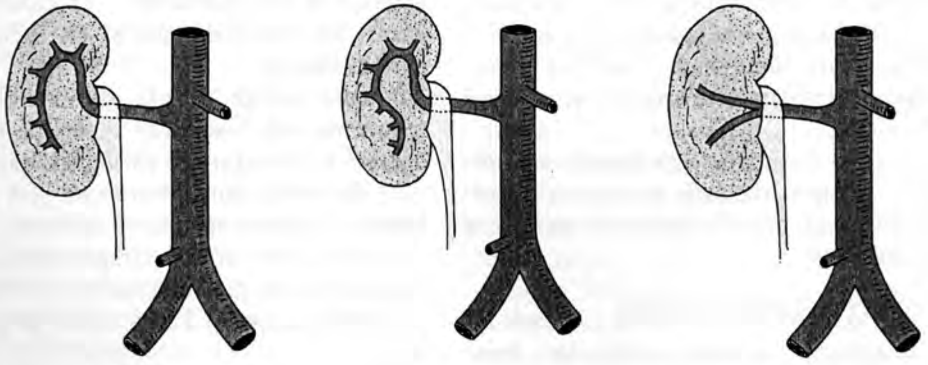


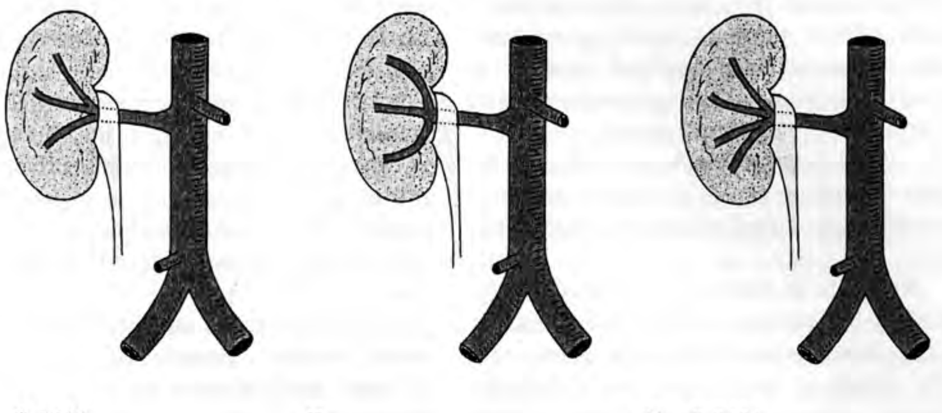
Fig. 2. Arteră retropielică bifurcată, ramul inferior de bifurcaţie având aspectul în arcadă



A – 38,46% B – 19,71% C – 31,73%

Fig. 3. A,B,C. Aspecte ale arterei retropielice în cazuistica personală

descrie o largă curbă cu concavitatea medial şi inferior, situată posterior pelvisului renal (l-am întâlnit în 80 de cazuri (51 cazuri erau pe partea dreaptă şi 29 cazuri pe partea stângă ; fig.3A).



A – 9,13% B C – 0,96%

Fig. 4. A,B,C. Modalităţi de terminare ale arterei retropielice în statistica personală

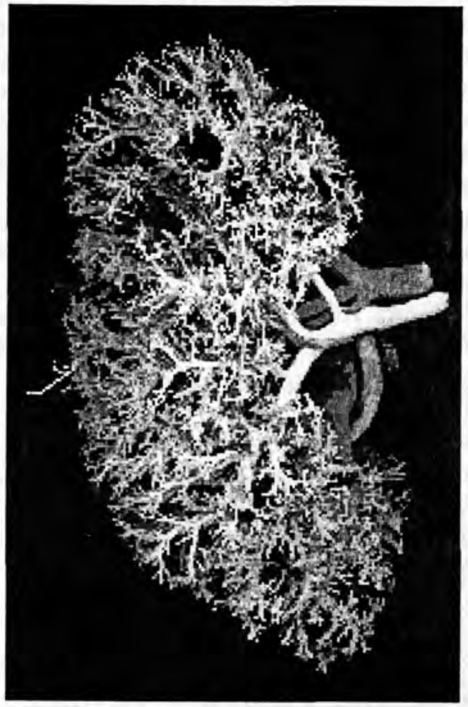


Fig. 5. Arteră retropielică în arcadă ce nu vascularizează polul inferior renal

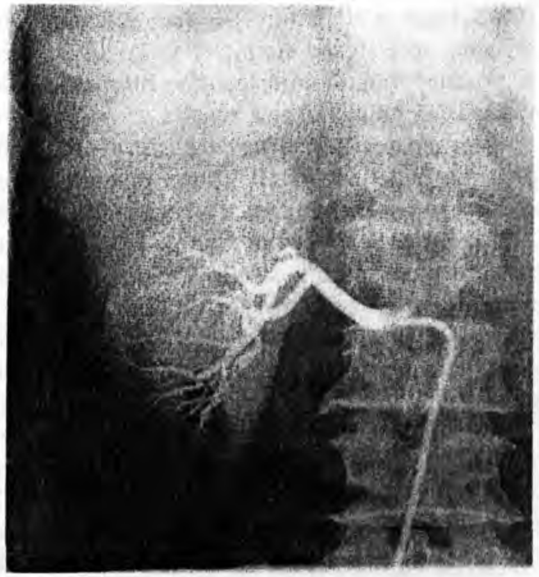


Fig. 6. Terminarea arterei retropielice prin trifurcare (ram polar superior, mezorenal şi polar inferior)

Ramurile desprinse din convexitatea arcadei, erau mai numeroase în zona mezorenală dar asigurau vascularizaţia valvei posterioară în întregime (21 cazuri ; fig. 1), iar în 16 cazuri ramurile arterei retropielice se distribuiau doar zonei mezorenale dorsale. De asemenea, am întâlnit situaţiile în care aceste ramuri arteriale nu participau la vascularizaţia polul superior (11 cazuri) şi nici a celui inferior (32 cazuri ; fig, 5), în aceste cazuri polii renali fiind vascularizaţi de ramuri din artera prepielică.

- aspectul în *S italic* sau dublă arcadă (fig. 3B) era prezent în 41 de cazuri (22 cazuri pe partea dreaptă şi 19 cazuri pe partea stângă).

În cele mai multe cazuri artera retropielică asigura vascularizaţia întreagii valve renale posterioare (16 cazuri) urmată de cazurile în care vasculariza numai mezorinichiul dorsal (14 cazuri). Nu vasculariza polul inferior renal (3 cazuri) şi nu participa la vascularizaţia polului superior (8 cazuri), în ultima situaţie artera retropielică se termina ca polară inferioară.

- terminarea prin *bifurcare* (fig. 2) am găsit-o în 66 de cazuri (25 cazuri pe partea dreaptă şi 41 cazuri pe partea stângă ; fig. 3C).

Ramurile de bifurcaţie ale arterei retropielice, în cele mai multe cazuri, vascularizau numai zona mezorenală posterioară (29 cazuri) şi în 8 cazuri se distribuiau întregii valve renale posterioare. Ramul superior de bifurcaţie vasculariza faţa posterioară a polului superior (9 cazuri) iar ramul inferior de bifurcaţie avea frecvent aspectul unei arcade simple (fig. 2). În 20 de cazuri ramul inferior de bifurcaţie vasculariza polul inferior renal.

- terminarea prin *trifurcare* (fig. 6) era prezentă în 19 cazuri (11 cazuri pe partea dreaptă şi 8 cazuri pe partea stângă ; fig. 4 A,B). Ramurile de trifurcaţie se desprindeau în unghi ascuţit sau în trident, fiind reprezentate de un ram polar superior, unul mezorenal şi un ram polar inferior, ce asigurau vascularizaţia întregii valve renale posterioare.

- terminarea prin 4 ramuri era prezentă în doar 2 cazuri, pe partea dreaptă (fig. 4C). În ambele situaţii ramurile se distribuiau întregii valve renale posterioare.

DISCUŢII

Din cele prezentate se remarcă variabilitatea originii şi a teritoriului de vascularizaţie a arterei retropielice pe cele două părţi ale organismului.

Artera retropielică am găsit-o cel mai frecvent cu originea în artera renală (58,65%), bifurcată într-un ram anterior şi ram posterior (34,61), procentaj mai mic decât cel dat în literatura de specialitate de Callas - 75% (5) şi Ferreira - 77% (8).

Ca ram de trifurcaţie al arterei renale am găsit-o de asemenea în procentaj redus (23,07%) faţă de rezultatele date de Téstut (2), Paturet (1), Guntz (7) care susţin originea arterei retropielice mai frecvent dintr-o arteră renală trifurcată şi nu bifurcată.

Pe partea dreaptă artera retropielică provenea mai frecvent dintr-o artera prepielică, iar pe partea stângă din artera renală bifurcată în ram anterior şi ram posterior.

Deşi majoritatea autorilor susţin terminarea arterei retropielice în arcadă, (Cordier dând un procentaj de 70%) eu am întâlnit acest aspect în 38,46% din cazuri, predominând pe partea dreaptă. Pe partea stângă, mai frecvent decât pe dreapta, artera retropielică se termina prin bifurcare (35,63%), procentaj mai mare decât cel citat în litreratura de specialitate (25%). Celelalte aspecte întâlnite, în S italic şi trifurcare, erau în proporţii aproximativ egale pe cele două părţi ale organismului, exceptând cazurile de terminare a arterei retropielice cu 4 ramuri, existente numai pe partea dreaptă.

Artera retropielică vasculariza în cele mai multe cazuri (31,73%) întreaga valvă renală posterioară (cu excepţia zonei marginale deservită de ramurile arterei prepielice) în conformitate cu datele din literatura de specialitate, cu excepţia lui Guntz (7), care susţine că artera retropielică nu participă la vascularizaţia polului inferior renal.

CONCLUZII

Studiul variantelor anatomice continuă să reprezinte o preocupare importantă a anatomiştilor şi deopotrivă a chirurgilor. Variantele anatomice vasculare deşi nu afectează funcţia renală au o implicaţie practică majoră, cunoaşterea şi recunoaşterea lor, de către chirurgi, fiind esenţială în realizarea unui act operator de calitate.

De asemenea angiografiile renale efectuate anterior intervenţiei chirurgicale oferă informaţii utile privind modul de terminare a ramurilor arterei renale şi implicit a teritoriul parenchimatos deservit. Aceste aspecte condiţionează efectuarea nefrectomiilor polare superioare sau inferioare. Astfel nefrectomiile polare inferioare sunt favorizate atunci când segmentul polar inferior este vascularizat în partea sa posterioară de către terminarea arterei retropielice, care devine astfel polară postero-inferioară. Porţiunea anterioară a polului inferior fiind vascularizată, cel mai adesea, de o arteră polară anterioară sau bazală cu originea în artera prepielică sau renală, rezultă că ligatura pediculului arterial polar inferior este uşor de efectuat.

Polul superior al segmentului renal posterior este vascularizat de ramuri retropielice de regulă cu ramificaţie intrasinusiană, ceea ce le face greu abordabile în vederea ligaturii şi realizării hemostazei. Pe de altă parte vascularizaţia polului superior al rinichiului este mai rar sub dependenţa unei singure artere polare superioare, astfel nefrectomia polară superioară este mai dificil de executat în comparaţie cu cea inferioară.

Diferenţele şi neconcordanţele existente în studiul efectuat cu datele din literatura de specialitate le atribuim cazuisticii diferite, metodelor de lucru utilizate, perioadei de timp în care a fost efectuat studiul, precum şi particularităţilor zonale şi specificităţii rasiale.

BIBLIOGRAFIE

1. Paturet G. *Traité d'Anatomie Humaine*. Tome III. Fascicule I. *Appareil circulatoire*. Paris : Masson, 1958, 511-526.
2. Téstut L, Latarjet A. *Traité d'anatomie humaine*. Tome cinquième. *Péritoine. Appareil urogenital*. Paris : Masson et Cie, 1949, 99-151.
3. Rouvière H. *Anatomie humaine descriptive, topographique et functionelle.* Tome II. *Tronc*. Paris : Masson et Cie, 1998, 519-535.
4. Grégoire R, Oberlin S. *Prècis d'anatomie*. Tome 2. Paris : Ed. JB Bailière, 1973.
5. Callas F, Martin R, Convert A. Contribution à l'étude de la vascularisation du rein. *CR Assoc Anat* 1963 ; 117 : 408-421.
6. Cordier GJ. Anatomie vasculaires. Rein. *Encycl Med-Chir* 1939, 7 : 6-8.
7. Guntz M. Radioanatomie de l'artère renale. Déductions chirurgicales. *CR Assoc Anat Nancy* 1967 ; 148 : 623-631.
8. Ferreira A, DosSantos M, Pereira JP, Andrea M. Segmentation arterielle du rein. *CR Assoc Anat* 1967 ; 138 : 526-533.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 1

ŞTIINŢE FUNDAMENTALE

ARTICOLE ORIGINALE

EVIDENŢIEREA LEZIUNILOR DISPLAZICE DIN MUCOASA VEZICULEI BILIARE ÎN COLECISTITELE CALCULOASE POLIPOIDE

Maria Elisabeta Bădescu[1], Manuela Stancu[1], G.I. Pandele[3], Laurette Cozma[2], Gioconda Dobrescu[1], Cornelia Amălinei[1], Adriana Grigoraş[1], Adriana Bădescu[1], Dana Baran[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Histologie
Spitalul Universitar "Sf. Spiridon" Iaşi
2 Laboratorul de Imunologie
Spitalul Clinic de Recuperare
3 Clinica VI Medicală

THE DETECTION OF DYSPLASTIC LESIONS OF THE GALLBLADDER MUCOSA IN POLYPOID CHOLELITHIASIS (Abstract): Aim: To investigate the hyperplastic and/or dysplastic lesions in the gallbladder mucosa. Methods: We used the immunohistochemical Ardeleanu - Hsu - Bussolati and Gugliotta methods, with avidin and peroxidate biotin, adapted in the laboratory of Universitary Hospital „St. Spiridon" Iaşi. There were studied ten cases of polypoid cholelithiasis, with the following markers: Ki67, PCNA, and p53. Results: The immunohistochemical methods using Ki67, PCNA and p53 protein allowed the evaluation of the abnormal proliferation abilities characteristic for some hyperplastic or dysplastic lesions, found in our cases of cholelithiasis. Conclusions: The utilization of these markers permitted us to establish a good correlation between the high activity of Ki67 and the morphological aggression indicators in hyperplastic and dysplastic gallbladder epithelium. There is also a correlation between the percentage of the cells marked with anti-PCNA antibody and the existence of p53 protein in these lesions. **Key words**: POLYPOID CHOLELITHIASIS, IMMUNOHISTOCHEMISTRY, HYPERPLASIA, DYSPLASIA, Ki67, PCNA, p53

Colecistita calculoasă este o afecţiune frecvent întâlnită în patologia actuală. Prevalenţa mare şi în continuă creştere a litiazei biliare (mai ales colesterolice) a făcut ca aceasta să fie considerată drept o „boală a civilizaţiei". Ea poate evolua asimptomatic, dar cel mai adesea tabloul clinic este polimorf şi poate conduce la colica biliară.

Boala afectează în egală măsură ambele sexe. Ponderea mai mare a îmbolnăvirilor a fost totuşi apanajul vârstei înaintate (decadele a patra şi a cincea de viaţă). Dată fiind multitudinea factorilor favorizanţi (alimentaţie, sex, factori endocrini, metabolici, genetici) care pot întreţine modificări inflamatorii la nivelul peretelui căilor biliare, aceştia pot genera în timp, mai ales la persoanele în vârstă, modificări displazice cu malignizarea leziunilor.

MATERIAL ŞI METODĂ

Prezenta lucrare reprezintă un studiu pe 420 de cazuri, bolnavi internaţi în Clinica VI Medicală, secţia de Chirurgie a Spitalului Clinic de Urgenţă şi Spitalul Militar Iaşi în perioada 1998-2002 cu diagnosticul de colecistită litiazică.

Au fost selectate 30 de cazuri reprezentative de colecistită polipoidă, de la care s-au recoltat intraoperator fragmente de colecist. Piesele au fost prelucrate prin metoda curentă de lucru, dar şi printr-o metodă histochimică recomandată de Ardeleanu et al. (1).

Metoda reprezintă un sistem în trei faze cu avidină şi biotină peroxidată (ABC), propusă de Hsu şi modificată în laborator de Bussolati şi Gugliotta.

Ea permite studiul indicilor de proliferare Ki67, PCNA şi proteina p53.

REZULTATE

Pentru aprecierea capacităţilor anormale de proliferare a unor leziuni hiperplazice sau displazice întâlnite în cazurile de colecistită studiate am utilizat câţiva markeri imunohistochimici de proliferare: Ki67, PCNA, precum şi proteina p53. În observaţiile noastre am urmărit aspectul epiteliului, inclusiv glandele din corion cu aspectele lor metaplazice şi displazice.

În cele 10 cazuri de colecistită polipoidă, investigate cu anticorpul monoclonal Ki67, am constatat aspecte de hiperplazie, dar şi de displazie ale epiteliului din zonele de proliferare polipoidă. Formaţiunile polipoide sunt acoperite de un epiteliu columnar, pe alocuri stratificat, ce conţine la nivelul corionului structuri glanduliforme. Celulele epiteliului de acoperire, situate pe mai multe straturi, prezintă nuclei neregulaţi, hipertrofiaţi, cu aspect displazic.

Prin folosirea anticorpului monoclonal pentru identificarea markerului Ki67, am întâlnit reacţii negative la trei din cazurile studiate în formaţiunile polipoide hiperplazice (fig. 1).

În celelalte 7 cazuri de proliferare polipoidă am obţinut reacţie pozitivă pe zonele de displazie (fig. 2).

Au fost de asemenea investigate şi 10 cazuri de colecistită polipoidă pentru antigenul nuclear de proliferare celulară (PCNA). Am constatat reacţii negative ale PCNA în 4 cazuri de colecistită polipoidă, în ciuda aspectului proliferativ glandular sau a multistratificării epiteliului.

Reacţiile pentru PCNA au fost pozitive în 5 cazuri de colecistită polipoidă, la care s-au observat aspecte hiperplazice sau displazice. Astfel, am constatat o distribuţie inegală a pozitivităţii nucleilor, în unele zone majoritatea nucleilor fiind pozitivi (fig. 3).

Într-un singur caz cu nuclei numeroşi pozitivi, am observat o slabă difuziune a reacţiei pozitive şi la nivelul citoplasmei (fig. 4).

Au fost studiate şi 10 cazuri de colecistită polipoidă utilizând reacţia imunohistochi-

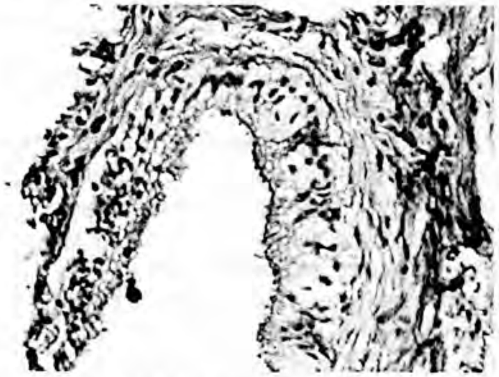


Fig. 1. Colecistită polipoidă. Reacţie imunohistochimică pentru Ki 67. Reacţie negativă. Ob. x60

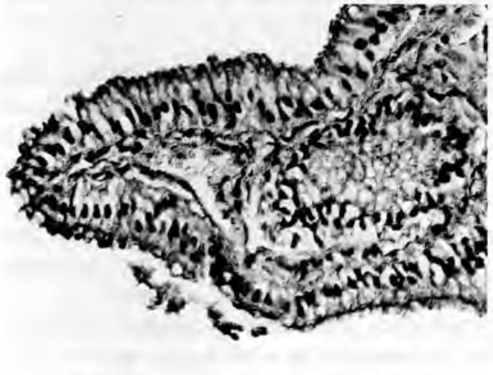


Fig. 2. Colecistită polipoidă. Reacţie imunohistochimică pentru Ki 67. Reacţie pozitivă la nivelul nucleilor celulelor hiperplazice şi displazice. Ob. x60

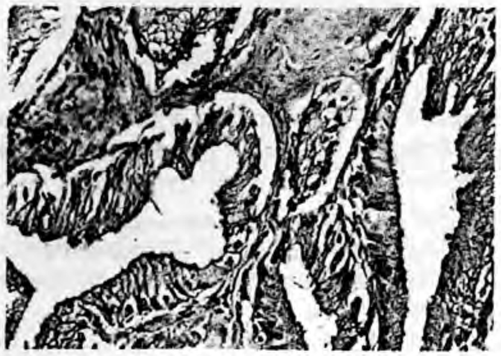


Fig. 3. Colecistită polipoidă. Reacţie imunohistochimică pentru PCNA Majoritatea nucleilor celulelor hiperplazice şi displazice sunt pozitivi. Ob. x60

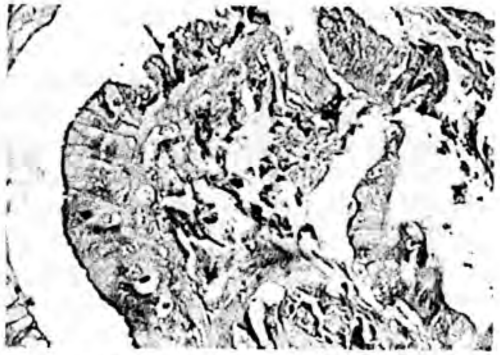


Fig. 4. Colecistită polipoidă. Reacţie imunohistochimică pentru PCNA. Nuclei pozitivi. Există şi o slabă difuziune a reacţiei pozitive la nivel citoplasmatic. Ob. x60

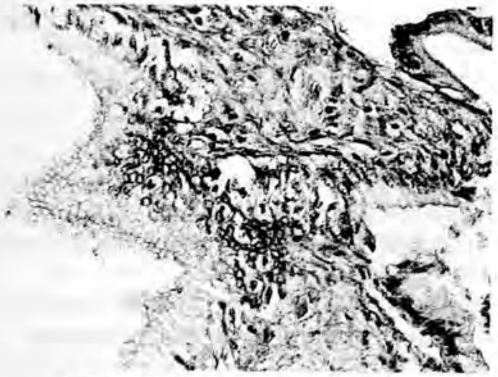


Fig. 5. Colecistită polipoidă. Reacţie imunohistochimică pentru p 53. Nuclei intens pozitivi în celulele epiteliului multistratificat de suprafaţă. Ob. x60

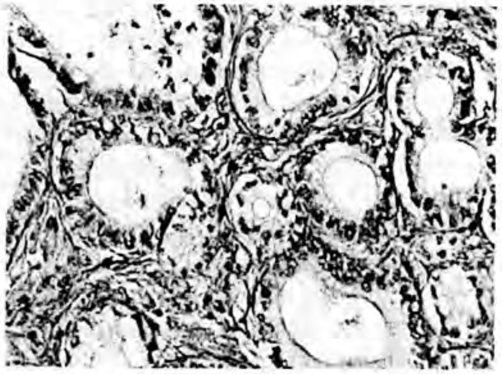


Fig. 6. Colecistită polipoidă. Reacţie imunohistochimică pentru p 53. Nuclei pozitivi la nivelul glandelor proliferate din corion. Ob. x60

mică pentru evidenţierea proteinei p53. Reacţia a fost pozitivă în toate cazurile, în două cazuri pozitivitatea nucleilor a fost distribuită inegal, existând şi zone în care nucleii erau negativi.

O pozitivitate importantă uniformă am constatat în toate celelalte cazuri, afectând fie celulele epiteliului de suprafaţă (fig. 5), fie celulele epiteliului glandular din structurile localizate în corion (fig. 6).

DISCUŢII

Din rezultatele prezentate reiese cu certitudine faptul că markerii Ki67, PCNA şi proteina p53 sunt indicatori precişi ai activităţii proliferative celulare (1,2).

Deşi după unii autori (3) funcţia Ki67 este insuficient precizată, se consideră că reprezintă o proteină specifică ce menţine integritatea structurală a ADN în timpul importantelor evenimente ale mitozei.

De asemenea, s-a observat că există o bună corelaţie între activitatea ridicată a Ki67 şi indicatorii de agresivitate în diverse cancere.

PCNA reprezintă un marker al proliferării care are avantajul că este prezent la o gamă largă de specii. Există o bună corelare între procentajul celulelor marcate cu anticorp anti PCNA pe de o parte şi activitatea mitotică şi gradul histologic al tumorii pe de altă parte (4,5).

În condiţii normale, gena p53 are rol de „gardian al genomului", adică de monitorizare a integrităţii ADN în timpul diviziunii celulare. Dacă ADN este alterat, p53 blochează replicarea, favorizând activitatea sistemelor reparatoare ale genomului. Când repararea ADN nu reuşeşte, p53 declanşează autodistrugerea celulei prin apoptoză (6,7).

CONCLUZII

Cei trei markeri utilizaţi în studiul nostru sunt factori care se implică activ în procesul de reglare a creşterii şi diferenţierii celulare. De asemenea, ei sunt şi indicatori fideli ai capacităţii anormale de proliferare celulară.

BIBLIOGRAFIE

1. Battifora H, Delsol G. Imunocytochemistry. *Long course international Congres of the International Academy of Pathology*. Nice, 1988.
2. Gerdes J, Lemke H, Baisch H, Wacher HH, Schwab U, Stein H. Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the neonoclonal antibody Ki 67. *J Immunol* 1984 ; 133 : 1710-1715.
3. Sawhney N, Hall PA. Ki 67 - Structure, function and new antibodies. *J Pathol* 1992 ; 168 : 161-162.
4. Mc Corwick D, Hall PA. The complexities of proliferating nuclear antigen. *Histopathol* 1992 ; 21 : 591-594.
5. Hall PA, Levison DA, Woods AL, Yucc W, Kellock DB, Watkins JA. Proliferating cell antigen (PCNA) immunolocalisation in paraffin section : an index of cell proliferation with evidence of deregulated expression in some neoplasms. *J Pathol* 1990 ; 162 : 285-294.
6. Levine A, Mornauch J, Finaly CA. p53 - the tumor supressor gene. *Nature* 1991 ; 351 : 453-456.
7. Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harris CC. p53 mutations in human cancers. *Science* 1991 ; 253 : 49-53.

NOUTĂŢI

PRODUCŢIA TEMPORARĂ DE CCL28 SE CORELEAZĂ CU ACUMULAREA DE EOZINOFILE ŞI CU HIPERREACTIVITATEA CĂILOR RESPIRATORII ÎN INFLAMAŢIILE ALERGICE ALE ACESTORA

CCL28 este o chemokină recent identificată ca şi ligant pentru CCR10 şi CCR3, care a fost identificată la nivelul epiteliului mucoaselor din diferite zone din organism. Experimental s-a constatat o creştere a nivelului CCL28 la animalele de laborator secundar după ce acestea au luat contact cu structuri antigenice, nivelul acesteia fiind maxim la 24 ore după administrarea pe cale aeriană a antigenelor în timp ce eotaxina a avut un maxim la 8 ore. Se pare, conform rezultatelor experimentale, că CCL28 ar juca un rol important în reglarea recrutării eozinofilelor la nivelul căilor aeriene pulmonare, posibil prin influenţarea secreţie de eotaxină (John AE, Thomas MS, Berlin AA, Lukacs NW. Temporal Production of CCL28 Corresponds to Eosinophil Accumulation and Airway Hyperreactivity in Allergic Airway Inflammation. *Am J Pathol* 2005 ; 166 ; 345-353).

Adriana Grigoraş

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 1

MEDICINĂ PREVENTIVĂ - LABORATOR

ACTUALITĂŢI

ÎMBĂTRÂNIREA POPULAŢIEI ŞI SĂNĂTATEA PUBLICĂ. CONCEPTUL DE ÎMBĂTRÂNIRE ACTIVĂ

Maria Liliana Iliescu, Georgeta Zanoschi
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Sănătate Publică şi Management

POPULATION AGING AND PUBLIC HEALTH. THE ACTIVE AGING CONCEPT (Abstract): Population aging has been recognized as one of the most important human achievement, being the result of improved living conditions and medical advances. According to UN Projections, in the year 2025 will be living in the world 1.2 billion elderly people, and 71 % of them are likely to be in the developing countries. Between 1950 and 2025, the "Old" Old (those who are 80 years and above) will grow twice fast as the 60 - plus age group. In these conditions, we are confronting with two major issues: providing older people with opportunities for independence, health, productivity, and protection while at the same time maintaining economic prosperity in society. These two issues will require multiple economic, financial and social changes. The concept of *quality of life* is expressed in this large chapter about aging through *active aging,* which is depending on social and economic factors, personal and behavioural factors, health and social services, environment, gender and culture. The programmes for promoting active aging have to encourage healthy life styles, including here helthy nutrition policies, active life and avoidance of cronical ilnesses. Key words: AGING POPULATION, PREDICTIONAL MODEL, QUALITY OF LIFE, ACTIVE AGING

Modelul previzional realizat de Naţiunile Unite arată că în anul 2025 vor trăi în lume 1,2 miliarde de persoane vârstnice. Dintre acestea, 71% vor fi, probabil, în ţările în curs de dezvoltare. De asemenea, potrivit aceleaşi surse, în perioada 1950 - 2025, atât în ţările dezvoltate cât şi în cele în curs de dezvoltare, numărul *bătrânilor bătrâni* (adică persoanele având 80 ani şi peste) va creşte de două ori mai repede decât cel al persoanelor cu vârsta de 60 ani şi peste. Estimările efectuate la nivel mondial de OMS relevă faptul că fiecare a patra persoană are vârsta de peste 75 ani, 2/3 fiind reprezentate de femei (1,2).

Consecutiv unei speranţe de viaţă mai mari pentru femei, cumulat cu fenomenul de supramortalitate masculină, ne confruntăm cu ceea ce specialiştii numesc feminizarea îmbătrânirii. În acest sens, pe măsura înaintării în vârstă, în ţările industrializate, raportul bărbaţi/femei este de 70 la 100, iar pentru persoanele longevive, de 44 bărbaţi la 100 femei. Pentru ţările în curs de dezvoltare, raportul dintre numărul bărbaţilor şi cel al femeilor este de 92 la 100 pentru grupa de vârstă 60 ani şi peste, şi de 70 bărbaţi la 100 femei pentru cei trecuţi de 80 ani. În SUA, la nivelul anului 2000, peste 12% din populaţie avea vârsta de 65 ani şi peste (3).

Pentru a avea o privire de ansamblu, considerăm că este sugestivă prezentarea unor date statistice dintr-o mare ţară a lumii, o ţară plină de contraste, aflată în curs de dezvoltare: India.

TABELUL I

Model previzional pentru populaţia vârstnică

	Canada	**Australia**	**Finlanda**	**Japonia**
Speranţa de viaţă la naştere (1960)	M: 68 ani F: 74 ani	M: 68 ani F: 74 ani	M: 65 ani F: 73 ani	M: 67 ani F: 72 ani
Speranţa de viaţă la naştere (2030)	M: 79 ani F: 84 ani	M: 79 ani F: 84 ani	M: 78 ani F: 85 ani	M: 80 ani F: 86 ani
Populaţie 65ani+ (2000)	12%	12%	15%	17%
Populaţie 65ani+ (2030)	20%	20%	25%	27%
Populaţie 80ani+ (2000)	3,1%	3%	3,4%	3,7%
Populaţie 80ani+ (2030)	5%	5%	8%	10%
Angajaţi/ pers. 65ani+ (2000)	3,5/1	4/1	3/1	3/1
Angajaţi/ pers. 65ani+ (2030)	2/1	2,5/1	1,5/1	2/1
Proporţie persoane angajate (2000)	47%	45%	42%	53%
Proporţie persoane angajate (2030)	44%	47%	35%	50%

**Sursa: OECD, 2000*

Numărul persoanelor vârstnice în India în 2001: 77 milioane

Numărul persoanelor vârstnice în India până în 2013: 100 milioane

Numărul persoanelor vârstnice în India până în 2025: 177 milioane

Numărul persoanelor vârstnice în India până în 2050: 324 milioane

- în 2001: 75% din vârstnici locuiau la sate
- în 2001: 48.2% din vârstnici erau femei
- în 2001: 55% din femeile vârstnice erau văduve
- în 2001: 73% din vârstnici erau analfabeţi şi îşi câştigau existenţa prin muncă fizică
- în 2001: 1/3 din vârstnici trăiau sub limita de sărăcie; 1/3 din vârstnici trăiau la limita sărăciei; 66% din vârstnici erau într-o situaţie vulnerabilă, fără hrană adecvată, haine sau adăpost
- în 2001: 90% din vârstnici nu aveau un venit sigur
- în 2001: erau aproape 200.000 de centenari
- 85% din 12 milioane de vârstnici cu probleme de vedere aveau nevoie urgentă de operaţie de cataractă
- speranţa de viaţă la naştere: 23 ani la începutul secolului; 32 ani în 1951; actual: aproximativ 60 ani

Sursa: *http://www.helpageindia.com/*

În ultimele decenii, în aprecierea stării de sănătate a vârstnicilor se insistă tot mai mult pe metodele epidemiologice şi pe autoevaluarea stării de sănătate - capacitatea fiecărei persoane de a-şi evalua starea funcţională - şi determinarea gradului de independenţă a persoanei vârstnice în legătură cu activitatea cotidiană. Rezultatele studiilor întreprinse au evidenţiat existenţa fenomenului de comorbiditate la vârstnici, şi anume prezenţa simultană, în medie, a 2-3 afecţiuni cronice pentru o persoană vârstnică; după alte studii, care au utilizat tehnici de diagnostic foarte sensibile, fiecare persoană cu vârsta peste 75 ani cumulează în jur de 10 afecţiuni.

Consecinţele medicale ale îmbătrânirii populaţiei se concretizează sintetic prin comorbiditate (mai multe boli la aceeaşi persoană) şi creşterea marcată a consumului

TABELUL II

Consultaţii şi prescripţii medicale - date statistice SUA, 2000

12% vârstnici - 80% au cel puţin o boală cronică. Aceste boli reprezintă 25% din numărul consultaţiilor la medicul de familie şi determină 30% din totalul prescripţiilor medicale.
2/3 din vârstnici folosesc medicaţie zilnică 25% primesc cel puţin o dată o prescripţie medicală „inadecvată"
În medie, vârstnicii folosesc 5 - 12 preparate medicamentoase pe zi
2/3 din vârstnici folosesc 1 sau mai multe psihotrope pe an
Mai puţin de 5% din vârstnici nu iau medicamente, din diverse motive

medical.

Conform datelor OMS, dintre persoanele tinere, doar 10% au o afecţiune, în timp ce la vârstnici doar 2% sunt sănătoşi.

De asemenea, tot în SUA erau raportate următoarele date referitoare la consumul produselor farmaceutice de către vârstnici: 1/3 din costurilor farmaceutice aparţin vârstnicilor - 9,2 miliarde de dolari anual, preparatele cel mai frecvent folosite fiind reprezentate de analgezice, vitamine şi laxative.

Una din problemele mult discutate şi la noi, şi care derivă din cultura medicală a pacienţilor, dar şi din tradiţia practicii medicale se referă la polipragmazie. Dintre cauzele mai frecvente ale polipragmaziei menţionăm: mai mulţi medici cărora li se adresează pacienţii, public neinformat, auto - medicaţia, medicaţie neîntreruptă indiferent de prescripţie, non-complianţa, cererea pacienţilor, accesul liber la unele produse. Interacţiunile medicamentoase determină, de asemenea, creşterea morbidităţii la vârstnici, fiind responsabile de 3% până la 10% din internările în spitalele din SUA. Potenţialul de interacţiune este de 6% pentru folosirea concomitentă a 2 medicamente, 50% pentru 5 medicamente şi de 100% pentru 8 preparate farmaceutice (4).

„Îmbătrânirea activă este procesul de optimizare a oportunităţilor pentru obţinerea stării de bine fizic, social şi mintal pe parcursul vieţii, cu scopul creşterii speranţei de viaţă sănătoasă, a productivităţii şi calităţii vieţii." (OMS, 2002)

În ultima decadă, populaţia vârstnică a capturat atenţia atât a factorilor de decizie în politici de sănătate, precum şi atenţia publicului larg.

Prin îmbătrânirea populaţiei, după cum deja am menţionat, înţelegem schimbarea structurii de vârstă a societăţii - o societate în care numărul vârstnicilor este mai mare ca niciodată, şi, în mod proporţional, se nasc mai puţini copii.

Departe de a fi considerată o criză, îmbătrânirea populaţiei a fost recunoscută ca una din cele mai mari realizări ale civilizaţiei, fiind rezultatul îmbunătăţirii condiţiilor de viaţă şi a descoperirilor medicale.

Ne confruntăm, deci, cu două aspecte majore: asigurarea oportunităţilor pentru independenţă, sănătate, productivitate şi protecţie, în acelaşi timp menţinându-se prosperitatea economică a întregii societăţi.

Aceste abordări necesită o gamă largă de schimbări economice, financiare şi sociale.

Conceptul de calitate a vieţii se concretizează în acest larg capitol „despre bătrâneţe" în sintagma de *îmbătrânire activă.*

Îmbătrânirea activă depinde de următorii factori:

- factori sociali: educaţie, alfabetizare, drepturile omului, suport social, prevenţia abuzurilor şi a violenţelor.
- factori personali: biologici, genetici, adaptabilitate
- servicii de sănătate şi sociale: promovarea sănătăţii, prevenţia bolilor, îngrijiri primare de sănătate, îngrijiri de lungă durată
- factori de mediu înconjurător: amenajări urbane / rurale, condiţii de locuit, prevenţia vătămărilor
- factori economici: venit, muncă, protecţie socială.
- factori comportamentali: activităţi fizice, alimentaţie sănătoasă, renunţarea la fumat, controlul abuzului de alcool, folosirea inadecvată a medicaţiei
- sexul (masculin sau feminin) şi factorii culturali sunt factori ce se întrepătrund cu ceilalţi, influenţând toţi determinanţii mai sus menţionaţi.

Trendul demografic este diferit, în funcţie de ţară, chiar dacă există unele similarităţi:

- schimbările demografice au produs modificări în structura familiilor tradiţionale; grija faţă de vârstnici nu mai poate fi asigurată în acest cadru
- tinerii au migrat spre centrele urbane, care oferă mai multe oportunităţi pentru angajare, vârstnicii trăind independenţi
- se înregistrează un declin al fertilităţii, având drept rezultat mai puţini copii, care în viitor pot avea grijă de părinţii lor.
- creşterea duratei de viaţă înseamnă „copii" de 50-60-70 ani, care vor avea grijă de părinţii lor şi mai bătrâni.

În Franţa au trebuit 120 ani pentru ca populaţia vârstnică să se dubleze, crescând de la 7% la 14%. În India, însă, populaţia vârstnică s-a dublat în 25 ani. În timp ce ponderea populaţiei vârstnice a crescut în totalul populaţiei, calitatea vieţii a scăzut dramatic. Industrializarea, migraţia, urbanizarea şi adoptarea unui stil de viaţă propriu culturii vestice au contribuit şi în România la declinul calităţii vieţii acestui grup vulnerabil. Programele de promovare a îmbătrânirii active trebuie să încurajeze stilurile de viaţă sănătoasă, incluzând aici politicile pentru hrană şi nutriţie sănătoasă precum şi prevenirea bolilor cronice. Considerăm că strategiile de prevenire a căderilor / traumatismelor provocate de cădere la populaţia vârstnică ar trebui să ocupe un rol important în politicile de sănătate. Căderile şi fracturile consecutive se constituie o cauză importantă de morbiditate a vârstei a treia, fiind, de asemenea, şi o importantă cauză de spitalizare. De exemplu, în Australia, acestea reprezintă 30% din totalul internărilor persoanelor vârstnice. Domeniile prioritare ce pot contribui la realizarea îmbătrânirii active trebuie să se focalizeze pe următoarele arii de activitate: viaţă activă şi venituri consecutive; sănătate şi bunăstare; continuarea procesului de educaţie/învăţare şi la vârste înaintate, alături de participarea socială; mediu înconjurător sigur/fără pericole.

BIBLIOGRAFIE

1. *** World Health Organisation. *World Health Statistics*. Geneva: WHO, 2002.
2. *** World Health Organisation. *The World Health Report*. Geneva: WHO, 2002.
3. Zanoschi G, Iliescu ML. Îmbătrânirea populaţiei. Probleme actuale. *Rev Med Chir* 2004; 108 (1): 61-65.
4. Wilcox SM, Himmelstein DU, Woolhandler S. Inappropriate Drug Prescribing for the Comunity Dwelling Elderly. *JAMA* 1994; 272 (4): 292-296.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 1

MEDIDICNĂ PREVENTIVĂ - LABORATOR ARTICOLE ORIGINALE

CÂT DE PROTECTOARE ÎN TIMP ESTE VACCINAREA ÎMPOTRIVA HEPATITEI VIRALE B ? STUDIU DE SEROPREVALENŢĂ PRIVIND INFECŢIA CU VIRUSUL HEPATITIC B

I.S. Bocşan[1], Georgeta Gocan[2], Ligia Ursu[3], Maria Irina Brumboiu[1], Ioana Şoşa[4], Laura Simionca[5], Ancuţa Sava[5], Octavia Olaru[5], Ionela Păştină[5]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca
Facultatea de Medicină
1 Catedra Epidemiologie
2 Direcţia de Sănătate Publică a Judeţului Cluj
3 Spitalul Clinic Boli Infecţioase Cluj-Napoca
4 Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie Cluj-Napoca
5 Absolvenţi, anul VI, Universitatea de Medicină şi Farmacie "Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca

HOW PROTECTIVE IS THE IMMUNIZATION AGAINST VIRAL HEPATITIS B PROSPECTIVELY? SEROPREVALENCE STUDY ON VIRAL HEPATITIS B INFECTION (Abstract) : Sero-epidemiological studies on herd immunity following the vaccination against hepatitis B virus may contribute to assess the needs and the optimal calendar of some booster vaccinations against hepatitis B. Such studies are quite uncommon. In order to evaluate the immune protection at community scale we performed a sero-prevalence study using a sample of 360 volunteer subjects stratified in 9 groups of age. Sterile sera were obtained and preserved as frozen at -20°C, and antibodies against HBsAg were measured using ELISA kits made by DiaSorin – Italy. Data base and statistical processing of data have been made using Access, Epi Info and Excel software. 60.3% of subjects proved having protective seric levels of Anti-HBs, significantly prevailing in female subjects (68.8% ; $p<0,001$) and in urban population (62.8% ; $p<0,001$). The general trend of Anti-HBs by age varied insignificantly (correlation coefficient 0.6%) ; the values were significantly lower in the groups of 10-14 years of age (39.4% ; $p<0,001$) and in 15-19 years of age (40% ; $p<0,001$). The seric levels of Anti-HBs varied between maxim a of 1.970 mUI/ml and a minim of 1 mUI/ml, the geometric average being of 41 mUI/ml (standard deviation 27.,3 ; IC 95% : (38.18 - 43.82)).The vaccine efficacy for the level considered as protective (10 mUI/ml) has been 81.9% (IC 95% : (76.1 - 87.7)).The protection against hepatitis B viral infection assessed by measuring the prevalence of Anti-HBs is significantly more frequent in female subjects and in urban population. The trend of seric level of Anti-HBs by age, having irrelevant variations by age, has been induced by vaccination against hepatitis B virus starting 1995. The efficacy of vaccinations in newborns and health care personnel, in the field populations, was as high as 81.9%. **Key words** : SEROPREVALENCE, HEPATITIS B VIRUS, VACCINAL EFFICACY

Infecţia cu virusul hepatitei B (VHB) are un spectru extrem de variat de manifestări clinice, iar cazurile de infecţia persistentă sunt cea mai reprezentativă sursă de VHB existent natural în populaţiile umane.

Studiile seroepidemiologice sunt folosite fie pentru identificarea şi stabilirea ponderii diferitelor forme de manifestare a procesului infecţios în populaţie, fie pentru a evalua rezultatul aplicării unui program de imunoprofilaxie. Este şi cazul României, unde vaccinarea antihepatitică B a fost introdusă în 1995 pentru nou-născuţi şi personalul medical (ca grup la risc pentru câştigarea infecţiei), folosindu-se vaccinul hepatitic B recombinant (1).

Prin programele de vaccinare populaţională antihepatitică B, vaccinând în principal nou-născuţii, obiectivul pe termen scurt (până în 2000) a fost de reducere a ratei de infecţie şi de portaj. Pe termen mediu (până în 2015) se aşteaptă o reducere cu 50% a portajului de VHB în populaţia generală, iar pe termen lung se speră în realizarea întreruperii transmiterii şi apoi eradicarea infecţiei. Pe baza particularităţilor infecţiei cu VHB şi a posibilităţilor de prevenire a acesteia, OMS a stabilit în ţinta nr. 7 ca până în anul 2010 să fie redus cu cel puţin 80% numărul noilor purtători de VHB în lume.

Evaluarea programelor de vaccinare antihepatitică B poate identifica factorii care trebuie modificaţi pentru a obţine o imunitate populaţională cât mai înaltă ca bază pentru atingerea obiectivelor propuse. Deşi răspunsul imun după infecţia cu VHB este complex, în studiile serologice se utilizează testele de identificare a anticorpilor faţă de antigenul de suprafaţă (AcHBs) a acestuia.

Efectuarea unor investigaţii serologice populaţionale au importanţă deosebită pentru stabilirea necesităţii şi a intervalului eventualelor revaccinări antihepatitice B.

Obiectivele propuse în acest studiu au fost de evaluare prin teste serologice a nivelului de protecţie specifică la nivel comunitar după introducerea vaccinării antihepatitice B la nivel populaţional şi corelarea nivelului anticorpilor cu vaccinarea pentru evaluarea eficacităţii programului de vaccinare.

MATERIAL ŞI METODĂ

Evaluarea imunităţii protectoare faţă de infecţia cu virusul hepatitei B a fost realizată printr-un studiu de seroprevalenţă utilizând ca metodă de laborator tehnica imunoenzimatică.

Ca populaţie sursă am ales populaţia a două judeţe din zona geografică de nord-vest a României, un judeţ în care predomină populaţia urbană (Cluj) şi al doilea în care predomină populaţia rurală (Bistriţa-Năsăud).

Mărimea eşantionului a fost calculată pentru o precizie de 5% a măsurătorii, risc de eroare de tip α de 5%, prezenţa protecţiei la nivel populaţional de cel puţin 70% şi mărimea populaţiei zonei de nord-vest a ţării din anul de studiu de 4.857.947 de locuitori. Eşantionul a totalizat 360 de subiecţi şi a fost stratificat după vârstă în 9 straturi, constituind următoarele grupe : 1-4 ani, 5-9 ani, 10-14 ani, 15-19 ani, 20-29 de ani, 30-39 de ani, 40-49 de ani, 50-59 de ani şi > 60 de ani. În fiecare strat au fost incluşi 40 de subiecţi.

Subiecţii au fost incluşi în studiu pe bază de voluntariat, fiind persoane care au acceptat să li se recolteze o priză de sânge şi să li se înregistreze informaţii despre caracteristici de persoană (vârstă, sex, ocupaţie, mediu de domiciliu) şi antecedentele privind vaccinarea antihepatitică B. Alte criterii de includere au fost : lipsa unor afecţiuni cunoscute congenitale sau dobândite care evoluează cu imunodeficienţe, a stărilor anergice, a tratamentelor care pot induce imunosupresie, a formelor grave de evoluţie a unor boli acute sau cronice – toate situaţii care ar fi putut influenţa rezultatele testelor de laborator.

Pentru grupele de vârstă de 1-4 ani şi > 60 de ani am solicitat colaborarea policlinicilor, recrutând subiecţii dintre cei care aveau recomandare de investigare cu recoltare de sânge în ambulator, dacă se respectau criteriile de includere stabilite.

Fiecărui subiect, după ce i s-a prezentat proiectul studiului, i s-au pus la dispoziţie informaţiile referitoare la eventualele aspecte negative care ar putea să apară (riscurile potenţiale) în legătură cu recoltarea probei de sânge şi fişa chestionar cu informaţiile necesare studiului. Pentru minori s-a cerut şi obţinut acordul părinţilor.

Proba individuală a 5 ml de sânge s-a recoltat în vacutainer, după puncţie venoasă la nivelul plicii cotului, respectând toate condiţiile de sterilitate. După recoltare, probele s-au păstrat la temperatura camerei timp de maxim 3 ore, după care au fost centrifugate la 2.500 rotaţii/minut timp de 5 minute. Serul a fost separat şi apoi transvazat în câte un criotub steril, pe care s-a marcat codul (metoda alfanumerică) corespunzător probei, iar congelarea şi păstrarea s-a făcut la -20°C până în momentul testării.

Am utilizat trusele ELISA 8, ETI - AB - AUK - 3 produse de firma DiaSorin - Italia, care pot identifica IgG faţă de AcHBs din ser sau plasmă având o specificitate de 99,8% şi sensibilitate de 99,6%.

Valoarea prag de protecţie imună a fost stabilită la 10 UI/l AcHBs.

Recoltarea probelor s-a desfăşurat în perioada februarie - aprilie 2002. Prelucrarea de laborator s-a efectuat în Laboratorul de virusologie al Direcţiei de Sănătate Publică a judeţului Cluj în luna mai 2002.

Informaţiile au fost înregistrate într-o bază de date în programul informatic Access. Prelucrarea statistică incluzând distribuţii ale caracteristicilor descriptive şi eficacitatea vaccinală, s-a efectuat în programul EpiInfo 2000 şi Excel, iar reprezentarea grafică în Excel.

REZULTATE

Eşantionul a inclus subiecţi cu vârsta între o minimă de 13 luni şi maximă de 89 de ani, vârsta medie fiind de 28,6 ani. Comparativ cu structura populaţiei din cele două judeţe (Cluj şi Bistriţa-Năsăud), în componenţa eşantionului au dominat semnificativ persoanele de sex feminin cu o pondere de 61,4% faţă de o reprezentare populaţională de 50,8% ($p<0,001$) şi persoanele din mediul urban care au avut o pondere de 66,4%, semnificativ mai mare ($p<0,001$) faţă de reprezentarea populaţională de 52,8% a persoanelor care domiciliază în mediul urban (tab. I).

Subiecţii reprezentând populaţia pediatrică au fost atât copii îngrijiţi la domiciliu (20,8% dintre copii), cât şi copii care frecventau colectivităţi şcolare (45,1%), preşcolare (9,8%) şi de ocrotire de tip leagăn pentru copii (6,9%).

Profilul ocupaţional al adulţilor a fost variat, cei mai mulţi fiind persoane cu nivel mediu de pregătire - 40,6% din subiecţi, 19,3% aveau pregătire superioară, 22,5% erau pensionari, 8% muncitori şi 1,6% nu aveau ocupaţie. De menţionat că din totalul adulţilor, 48 % (96 de subiecţi) au fost personal medico-sanitar.

La 60,3% dintre subiecţii eşantionului au fost decelate nivele ale anticorpilor egale şi mai mari decât cele considerate că asigură protecţie faţă de infecţia cu VHB.

TABELUL I

Distribuţia după sex şi mediul de domiciliu a subiecţilor incluşi în eşantionul pentru studiul de seroprevalenţă privind protecţia faţă de infecţia cu virusul hepatitei B, comparativ cu structura populaţiei sursă din judeţele Cluj şi Bistriţa-Năsăud

Caracteristica de tip personal urmărită		Subiecţi din eşantion (%)	IC 95%	Structura populaţiei (%)	z	p
Sex	Feminin	61,4	56,26 - 66,53	50,8	4,131	<0,001
	Masculin	38,6	33.46 - 43,73	49,2		
Mediul de domiciliu	Urban	66,4	61,42 - 71,37	52,8	5,463	<0,001
	Rural	33,6	28,62 - 38,57	47,2		

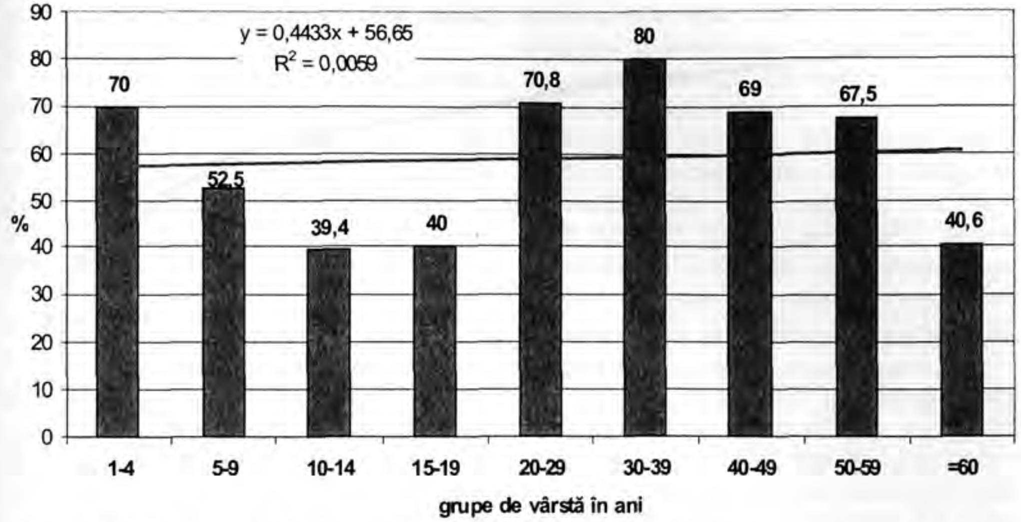


Fig. 1. Distribuţia după grupe de vârstă a subiecţilor cu nivele protectoare ale anticorpilor faţă de antigenul de suprafaţă al VHB incluşi în eşantionul pentru studiul de seroprevalenţă privind protecţia postvaccinală faţă de infecţia cu virusul hepatitei B în zona de nord-vest a României

După grupele de vârstă alese, protecţia faţă de infecţia cu VHB evaluată prin ponderea nivelelor de AcHBs nu a avut o tendinţă de ansamblu de variaţie semnificativă (coeficientul de corelaţie a fost de 0,6%) (fig. 1). Valori reduse ale ponderii subiecţilor cu nivele protectoare a AcHBs există la grupele de vârstă 10-14 ani (39,4%; $p<0,001$) şi 15-19 ani (40%; $p<0,001$), iar valori semnificativ mai mari la 0-1 an şi la adulţii < 60 de ani (fig. 1).

Persoanele de sex feminin au nivele protectoare ale AcHBs într-o proporţie de 68,8%, semnificativ mai mare ($p<0,001$) comparativ cu cea a persoanelor de sex

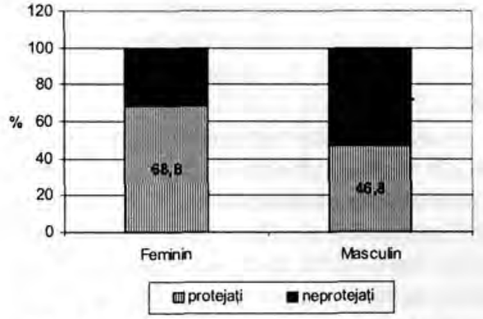


Fig. 2. Distribuţia comparativă a nivelelor protectoare ale anticorpilor faţă de AgHBs după caracteristici legate de sex la subiecţii incluşi în eşantionul pentru studiul de seroprevalenţă privind protecţia postvaccinală faţă de infecţia cu VHB în zona de nord-vest a României

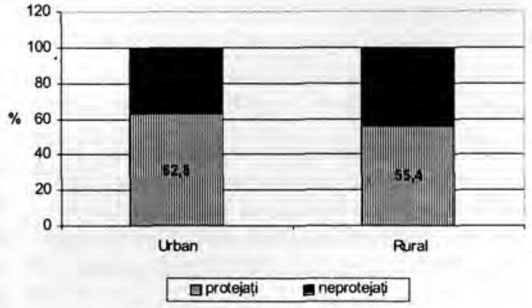


Fig. 3. Distribuţia comparativă a nivelelor protectoare ale anticorpi faţă de AgHBs după mediul de domiciliu al subiecţilor incluşi în eşantionul pentru studiul de seroprevalenţă privind protecţia faţă de infecţia cu VHB în zona de nord-vest a României

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 1

CÂT DE PROTECTOARE ÎN TIMP ESTE VACCINAREA ÎMPOTRIVA HEPATITEI VIRALE B ? STUDIU DE SEROPREVALENŢĂ PRIVIND INFECŢIA CU VIRUSUL HEPATITIC B

I.S. Bocşan[1], Georgeta Gocan[2], Ligia Ursu[3], Maria Irina Brumboiu[1],
Ioana Şoşa[4], Laura Simionca[5], Ancuţa Sava[5], Octavia Olaru[5], Ionela Păştină[5]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca
Facultatea de Medicină
1 Catedra Epidemiologie
2 Direcţia de Sănătate Publică a Judeţului Cluj
3 Spitalul Clinic Boli Infecţioase Cluj-Napoca
4 Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie Cluj-Napoca
5 Absolvenţi, anul VI, Universitatea de Medicină şi Farmacie "Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca

HOW PROTECTIVE IS THE IMMUNIZATION AGAINST VIRAL HEPATITIS B PROSPECTIVELY? SEROPREVALENCE STUDY ON VIRAL HEPATITIS B INFECTION (Abstract): Sero-epidemiological studies on herd immunity following the vaccination against hepatitis B virus may contribute to assess the needs and the optimal calendar of some booster vaccinations against hepatitis B. Such studies are quite uncommon. In order to evaluate the immune protection at community scale we performed a sero-prevalence study using a sample of 360 volunteer subjects stratified in 9 groups of age. Sterile sera were obtained and preserved as frozen at -20°C, and antibodies against HBsAg were measured using ELISA kits made by DiaSorin – Italy. Data base and statistical processing of data have been made using Access, Epi Info and Excel software. 60.3% of subjects proved having protective seric levels of Anti-HBs, significantly prevailing in female subjects (68.8% ; $p<0,001$) and in urban population (62.8% ; $p<0,001$). The general trend of Anti-HBs by age varied insignificantly (correlation coefficient 0.6%); the values were significantly lower in the groups of 10-14 years of age (39.4% ; $p<0,001$) and in 15-19 years of age (40% ; $p<0,001$). The seric levels of Anti-HBs varied between maxim a of 1.970 mUI/ml and a minim of 1 mUI/ml, the geometric average being of 41 mUI/ml (standard deviation 27.,3 ; IC 95% : (38.18 – 43.82)).The vaccine efficacy for the level considered as protective (10 mUI/ml) has been 81.9% (IC 95%: (76.1 - 87.7)).The protection against hepatitis B viral infection assessed by measuring the prevalence of Anti-HBs is significantly more frequent in female subjects and in urban population. The trend of seric level of Anti-HBs by age, having irrelevant variations by age, has been induced by vaccination against hepatitis B virus starting 1995. The efficacy of vaccinations in newborns and health care personnel, in the field populations, was as high as 81.9%.

Key words: SEROPREVALENCE, HEPATITIS B VIRUS, VACCINAL EFFICACY

Infecţia cu virusul hepatitei B (VHB) are un spectru extrem de variat de manifestări clinice, iar cazurile de infecţia persistentă sunt cea mai reprezentativă sursă de VHB existent natural în populaţiile umane.

Studiile seroepidemiologice sunt folosite fie pentru identificarea şi stabilirea ponderii diferitelor forme de manifestare a procesului infecţios în populaţie, fie pentru a evalua rezultatul aplicării unui program de imunoprofilaxie. Este şi cazul României, unde vaccinarea antihepatitică B a fost introdusă în 1995 pentru nou-născuţi şi personalul medical (ca grup la risc pentru câştigarea infecţiei), folosindu-se vaccinul hepatitic B recombinant (1).

Prin programele de vaccinare populaţională antihepatitică B, vaccinând în principal nou-născuţii, obiectivul pe termen scurt (până în 2000) a fost de reducere a ratei de infecţie şi de portaj. Pe termen mediu (până în 2015) se aşteaptă o reducere cu 50% a portajului de VHB în populaţia generală, iar pe termen lung se speră în realizarea întreruperii transmiterii şi apoi eradicarea infecţiei. Pe baza particularităţilor infecţiei cu VHB şi a posibilităţilor de prevenire a acesteia, OMS a stabilit în ţinta nr. 7 ca până în anul 2010 să fie redus cu cel puţin 80% numărul noilor purtători de VHB în lume.

Evaluarea programelor de vaccinare antihepatitică B poate identifica factorii care trebuie modificaţi pentru a obţine o imunitate populaţională cât mai înaltă ca bază pentru atingerea obiectivelor propuse. Deşi răspunsul imun după infecţia cu VHB este complex, în studiile serologice se utilizează testele de identificare a anticorpilor faţă de antigenul de suprafaţă (AcHBs) a acestuia.

Efectuarea unor investigaţii serologice populaţionale au importanţă deosebită pentru stabilirea necesităţii şi a intervalului eventualelor revaccinări antihepatitice B.

Obiectivele propuse în acest studiu au fost de evaluare prin teste serologice a nivelului de protecţie specifică la nivel comunitar după introducerea vaccinării antihepatitice B la nivel populaţional şi corelarea nivelului anticorpilor cu vaccinarea pentru evaluarea eficacităţii programului de vaccinare.

MATERIAL ŞI METODĂ

Evaluarea imunităţii protectoare faţă de infecţia cu virusul hepatitei B a fost realizată printr-un studiu de seroprevalenţă utilizând ca metodă de laborator tehnica imunoenzimatică.

Ca populaţie sursă am ales populaţia a două judeţe din zona geografică de nord-vest a României, un judeţ în care predomină populaţia urbană (Cluj) şi al doilea în care predomină populaţia rurală (Bistriţa-Năsăud).

Mărimea eşantionului a fost calculată pentru o precizie de 5% a măsurătorii, risc de eroare de tip α de 5%, prezenţa protecţiei la nivel populaţional de cel puţin 70% şi mărimea populaţiei zonei de nord-vest a ţării din anul de studiu de 4.857.947 de locuitori. Eşantionul a totalizat 360 de subiecţi şi a fost stratificat după vârstă în 9 straturi, constituind următoarele grupe: 1-4 ani, 5-9 ani, 10-14 ani, 15-19 ani, 20-29 de ani, 30-39 de ani, 40-49 de ani, 50-59 de ani şi > 60 de ani. În fiecare strat au fost incluşi 40 de subiecţi.

Subiecţii au fost incluşi în studiu pe bază de voluntariat, fiind persoane care au acceptat să li se recolteze o priză de sânge şi să li se înregistreze informaţii despre caracteristici de persoană (vârstă, sex, ocupaţie, mediu de domiciliu) şi antecedentele privind vaccinarea antihepatitică B. Alte criterii de includere au fost: lipsa unor afecţiuni cunoscute congenitale sau dobândite care evoluează cu imunodeficienţe, a stărilor anergice, a tratamentelor care pot induce imunosupresie, a formelor grave de evoluţie a unor boli acute sau cronice – toate situaţii care ar fi putut influenţa rezultatele testelor de laborator.

Pentru grupele de vârstă de 1-4 ani şi > 60 de ani am solicitat colaborarea policlinicilor, recrutând subiecţii dintre cei care aveau recomandare de investigare cu recoltare de sânge în ambulator, dacă se respectau criteriile de includere stabilite.

Fiecărui subiect, după ce i s-a prezentat proiectul studiului, i s-au pus la dispoziţie informaţiile referitoare la eventualele aspecte negative care ar putea să apară (riscurile potenţiale) în legătură cu recoltarea probei de sânge şi fişa chestionar cu informaţiile necesare studiului. Pentru minori s-a cerut şi obţinut acordul părinţilor.

Proba individuală a 5 ml de sânge s-a recoltat în vacutainer, după puncţie venoasă la nivelul plicii cotului, respectând toate condiţiile de sterilitate. După recoltare, probele s-au păstrat la temperatura camerei timp de maxim 3 ore, după care au fost centrifugate la 2.500 rotaţii/minut timp de 5 minute. Serul a fost separat şi apoi transvazat în câte un criotub steril, pe care s-a marcat codul (metoda alfanumerică) corespunzător probei, iar congelarea şi păstrarea s-a făcut la -20°C până în momentul testării.

Am utilizat trusele ELISA 8, ETI - AB - AUK - 3 produse de firma DiaSorin - Italia, care pot identifica IgG faţă de AcHBs din ser sau plasmă având o specificitate de 99,8% şi sensibilitate de 99,6%.

Valoarea prag de protecţie imună a fost stabilită la 10 UI/l AcHBs.

Recoltarea probelor s-a desfăşurat în perioada februarie - aprilie 2002. Prelucrarea de laborator s-a efectuat în Laboratorul de virusologie al Direcţiei de Sănătate Publică a judeţului Cluj în luna mai 2002.

Informaţiile au fost înregistrate într-o bază de date în programul informatic Access. Prelucrarea statistică incluzând distribuţii ale caracteristicilor descriptive şi eficacitatea vaccinală, s-a efectuat în programul EpiInfo 2000 şi Excel, iar reprezentarea grafică în Excel.

REZULTATE

Eşantionul a inclus subiecţi cu vârsta între o minimă de 13 luni şi maximă de 89 de ani, vârsta medie fiind de 28,6 ani. Comparativ cu structura populaţiei din cele două judeţe (Cluj şi Bistriţa-Năsăud), în componenţa eşantionului au dominat semnificativ persoanele de sex feminin cu o pondere de 61,4% faţă de o reprezentare populaţională de 50,8% (p<0,001) şi persoanele din mediul urban care au avut o pondere de 66,4%, semnificativ mai mare (p<0,001) faţă de reprezentarea populaţională de 52,8% a persoanelor care domiciliază în mediul urban (tab. I).

Subiecţii reprezentând populaţia pediatrică au fost atât copii îngrijiţi la domiciliu (20,8% dintre copii), cât şi copii care frecventau colectivităţi şcolare (45,1%), preşcolare (9,8%) şi de ocrotire de tip leagăn pentru copii (6,9%).

Profilul ocupaţional al adulţilor a fost variat, cei mai mulţi fiind persoane cu nivel mediu de pregătire - 40,6% din subiecţi, 19,3% aveau pregătire superioară, 22,5% erau pensionari, 8% muncitori şi 1,6% nu aveau ocupaţie. De menţionat că din totalul adulţilor, 48 % (96 de subiecţi) au fost personal medico-sanitar.

La 60,3% dintre subiecţii eşantionului au fost decelate nivele ale anticorpilor egale şi mai mari decât cele considerate că asigură protecţie faţă de infecţia cu VHB.

TABELUL I

Distribuţia după sex şi mediul de domiciliu a subiecţilor incluşi în eşantionul pentru studiul de seroprevalenţă privind protecţia faţă de infecţia cu virusul hepatitei B, comparativ cu structura populaţiei sursă din judeţele Cluj şi Bistriţa-Năsăud

Caracteristica de tip personal urmărită		Subiecţi din eşantion (%)	IC 95%	Structura populaţiei (%)	z	p
Sex	Feminin	61,4	56,26 - 66,53	50,8	4,131	<0,001
	Masculin	38,6	33.46 - 43,73	49,2		
Mediul de domiciliu	Urban	66,4	61,42 - 71,37	52,8	5,463	<0,001
	Rural	33,6	28,62 - 38,57	47,2		

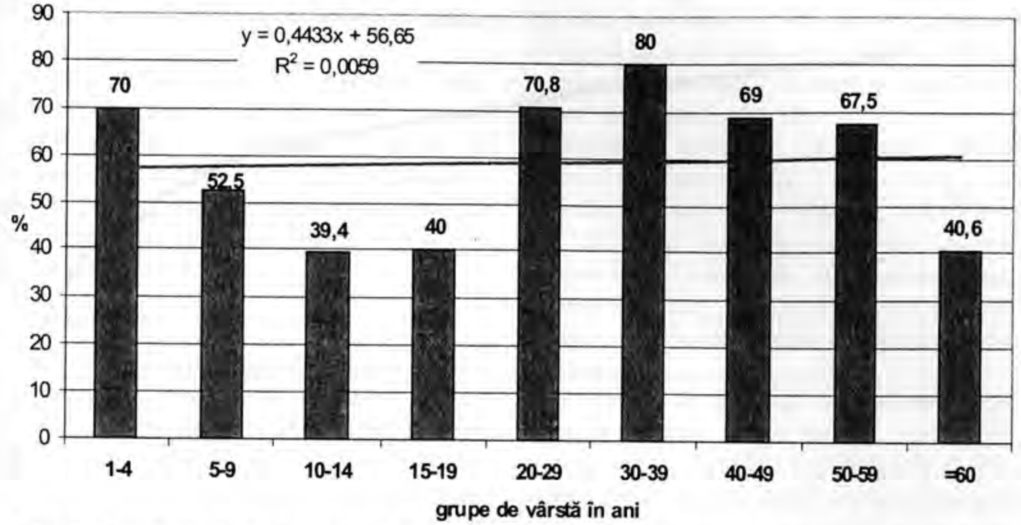


Fig. 1. Distribuţia după grupe de vârstă a subiecţilor cu nivele protectoare ale anticorpilor faţă de antigenul de suprafaţă al VHB incluşi în eşantionul pentru studiul de seroprevalenţă privind protecţia postvaccinală faţă de infecţia cu virusul hepatitei B în zona de nord-vest a României

După grupele de vârstă alese, protecţia faţă de infecţia cu VHB evaluată prin ponderea nivelelor de AcHBs nu a avut o tendinţă de ansamblu de variaţie semnificativă (coeficientul de corelaţie a fost de 0,6%) (fig. 1). Valori reduse ale ponderii subiecţilor cu nivele protectoare a AcHBs există la grupele de vârstă 10-14 ani (39,4% ; p<0,001) şi 15-19 ani (40% ; p<0,001), iar valori semnificativ mai mari la 0-1 an şi la adulţii < 60 de ani (fig. 1).

Persoanele de sex feminin au nivele protectoare ale AcHBs într-o proporţie de 68,8%, semnificativ mai mare (p<0,001) comparativ cu cea a persoanelor de sex

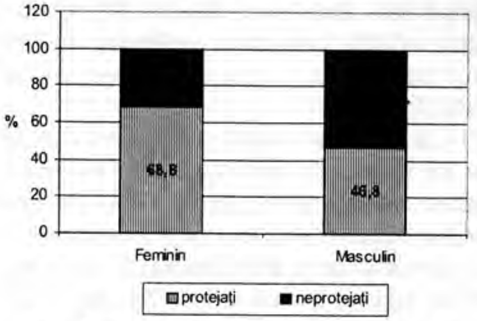


Fig. 2. Distribuţia comparativă a nivelelor protectoare ale anticorpilor faţă de AgHBs după caracteristici legate de sex la subiecţii incluşi în eşantionul pentru studiul de seroprevalenţă privind protecţia postvaccinală faţă de infecţia cu VHB în zona de nord-vest a României

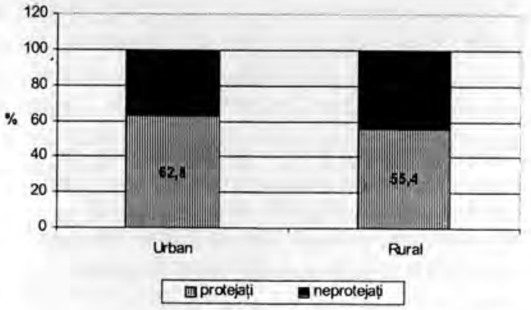


Fig. 3. Distribuţia comparativă a nivelelor protectoare ale anticorpi faţă de AgHBs după mediul de domiciliu al subiecţilor incluşi în eşantionul pentru studiul de seroprevalenţă privind protecţia faţă de infecţia cu VHB în zona de nord-vest a României

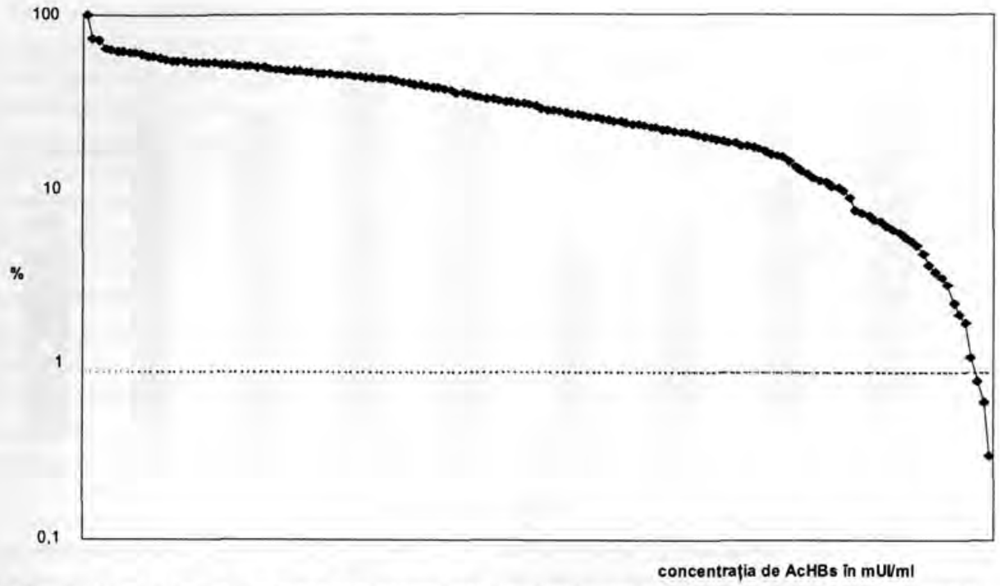


Fig. 4. Reprezentarea grafică la scară logaritmică a distribuţiei cumulative inverse a concentraţiei anticorpilor AcHBs măsurată în mUI/ml la subiecţii incluşi în eşantionul pentru studiul de seroprevalenţă privind protecţia faţă de infecţia cu VHB în zona de nord-vest a României

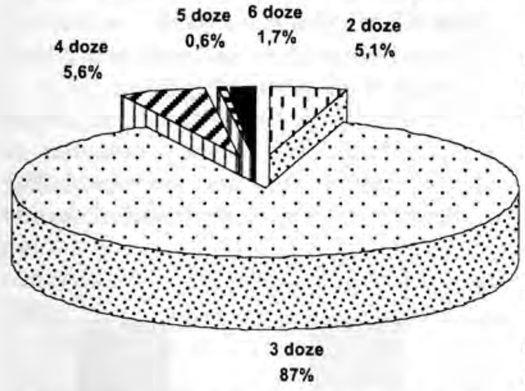


Fig. 5. Distribuţia după numărul de doze de vaccin hepatitic B administrate la subiecţii care au fost incluşi în eşantionul pentru studiul de seroprevalenţă privind protecţia faţă de infecţia cu VHB în zona de nord-vest a României

masculin (46,8%) (fig. 2).

Subiecţii din mediul urban au avut nivele protectoare de anticorpi în proporţie de 62,8%, semnificativ mai mare (p<0,001) faţă de 55,4% pentru subiecţii din mediul rural (fig. 3).

Anticorpii faţă de AgHBs au avut valori ale concentraţiilor între maxima de 1.970 mUI/ml şi minima de 1 mUI/ml. La 98 de subiecţi (27,2%) nu s-au identificat AcHBs. Media geometrică a AcHBs a fost de 41 mUI/ml (deviaţia standard : 27,3 ; IC 95% : (38,18 - 43,82)). În reprezentarea grafică a distribuţiei cumulative inverse aspectul curbei este asemănător literei „S", iar nivelul minim considerat protector de 10 mUI/ml se află în dreptul percentilei de 60% (fig. 4).

Antecedentele vaccinale au existat la 49,2% dintre subiecţii incluşi în eşantion, dintre care la majoritatea (87%) vaccinarea antihepatitică B s-a făcut cu 3 doze vaccinale, la 5,6% cu 4 doze vaccinale, la 0,6% dintre subiecţi 5 doze şi la 1,7% cu 6 doze vaccinale (fig. 5).

Posibilele erori cu reacţii fals pozitive (pentru serurile negative) sau fals negative (pentru serurile pozitive) se ştie că pot fi determinate de contaminări bacteriene, decongelări cu recongelări repetate, hiperlipemia, hiperbilirubinemia sau hemoliza, aspecte care au fost evitate în studiul nostru (2).

Eficacitatea vaccinală - evaluată drept proporţia subiecţilor cu antecedente vaccinale sigur efectuate, fie ca nou-născuţi, fie ca personal medical (adulţi), prezentând nivele protectoare ale anticorpilor pentru pragul de 10 mUI/ml - a fost de 81,9% (IC 95% : (76,1 - 87,7)).

DISCUŢII

Studiile de seroprevalenţă rămân principalul mijloc obiectiv de evaluare a programului de vaccinare antihepatitică B, care are ca principală recomandare vaccinarea nou-născuţilor. Cunoscut fiind faptul că majoritatea infecţiilor cu virusul hepatitic B la copiii sub vârsta de 10 ani evoluează asimptomatic, folosirea criteriului morbidităţii specifice ca mijloc de evaluare a eficienţei vaccinării este criticabil şi vulnerabil (3).

În mod natural se constată o creştere progresivă şi constantă în timp a imunităţii antihepatitice B odată cu avansarea în vârstă. Absenţa unei astfel de tendinţe de creştere a proporţiei de protejaţi faţă de infecţia cu VHB la grupele de vârstă tot mai mare în studiul nostru este explicabilă prin creşterea ponderii celor cu nivele protectoare în rândul copiilor mici, consecinţă a vaccinării populaţionale începând cu anul 1995.

Nivelele semnificativ reduse ale protecţiei la grupele de vârstă 10-14 ani (39,4%) şi 15-19 ani (40%) apar pe de o parte deoarece aceste grupe populaţionale nu au intrat în programul de vaccinare, dar - pe de altă parte - şi datorită contextului unui număr caracteristic mai redus de contacte infectante din comunitate la aceste grupe de vârstă.

Nivelul de protecţie de 70% al copiilor mici se explică prin faptul că în primele 12 luni după vaccinarea cu 3 doze, concentraţia anticorpilor scade rapid. Ulterior, declinul este lent, 7-50% dintre vaccinaţi ajungând la nivele mai mici de 10 mUI/ml în primii 5 ani după vaccinare şi 30-60% la 10 ani după vaccinare (3).

Prezenţa nivelelor protectoare într-o proporţie semnificativ mai mare la persoanele de sex feminin (68,8% ; p<0,001) faţă de cea a persoanelor de sex masculin se corelează cu predominenţa sexului feminin în rândul personalului medical care a fost inclus în programul de vaccinare.

Proporţia de protejaţi semnificativ mai mare în mediul urban (62,8% cu nivele protectoare ; p<0,001) faţă de subiecţii din mediul rural este corelabilă cu numărul mai mare de subiecţi cu comportamente care creează sau îi expune la un risc crescut de câştigare a infecţiei cu VHB în urban.

În reprezentarea grafică la scară logaritmică a distribuţiei cumulative inverse a AcHBs, aspectul curbei reflectă prezenţa de grupuri izolate de subiecţi care au dezvoltat concentraţii mici de AcHBs şi alte grupuri cu concentraţii mari ale AcHBs. Utilizarea acestei metode de prezentare urmăreşte diminuarea diferenţei ample dintre titrurile de anticorpi şi reduce influenţa intervalelor foarte largi, care deformează distribuţia concentraţiei anticorpilor, făcând astfel posibilă analizarea şi interpretarea rezultatelor studiului (4). Prin această transformare distribuţia devine simetrică şi aproape normală, situaţie în care media şi deviaţia standard sunt suficiente pentru descrierea datelor.

Considerând ca valoare prag de protecţie concentraţia serică de AcHBs de 10 mUI/ml, eficacitatea vaccinală a fost de 81,9% (IC 95% : (76,1 - 87,7)). Valori asemănătoare s-au înregistrat în Gambia, unde studiul de evaluare a eficacităţii vaccinării antihepatitice B a găsit o valoare de 92% după vaccinarea cu 3 doze la copiii de 1 an, constatându-se că la interval de 1 an după vaccinare nivelul anticorpilor scade cu 25%, iar la 2 ani scăderea este cu 28%, evoluţie constatată pentru toate vaccinările: iniţial o descreştere rapidă şi evidentă, urmată de o descreştere mult mai lentă (5). Studiile de acest fel sunt rare pe plan mondial şi probabil unic pe plan naţional ca anvergură şi semnificaţie.

CONCLUZII

Pe baza rezultatelor acestui studiu de seroprevalenţă privind protecţia faţă de infecţia cu virusul hepatitei B, putem să afirmăm că:

1. Tendinţa de evoluţie a protecţiei faţă de infecţia cu virusul hepatitei B a fost modificată de introducerea vaccinării antihepatitică B ca vaccinare populaţională în anul 1995, începând cu nou-născuţii şi personalul medical.

2. Structura ocupaţională şi pe sexe a populaţiei în care se evaluează eficacitatea unei vaccinări poate fi o sursă de bias, după cum ilustrează în acest studiu rezultatele corelabile cu vaccinarea personalului medical (predominant feminin).

3. Proporţia semnificativ mai mare a grupelor mult mai variate de persoane cu comportament la risc face să existe o proporţie mai mare a subiecţilor protejaţi în urban decât în rural, fără ca aceasta să se coreleze cu derularea programului de vaccinare în sine sau cu preparatul vaccinal.

4. Programul de vaccinare antihepatitică B conceput şi aplicat în România poate atinge o eficacitate vaccinală de 81,9% (IC 95%: (§76,1 - 87,7)) indiferent de vârsta subiecţilor investigaţi (copii şi adulţi), considerând ca valoare prag de protecţie concentraţia de 10 mUI/ml ser a AcHBs.

5. Vaccinarea antihepatitică B îşi justifică aplicarea în modul în care a fost implementată în Programul Naţional de imunizări din România începând cu anul 1995.

BIBLIOGRAFIA

1. *** Programul Naţional de Imunizări 1995 - 2000; Ord. 1349/13.07.1995, Ministerul Sănătăţii, Bucureşti, 1995, 3-48.
2. Manghi M, Pasetti M, Brero M et al. Development of an ELISA for measuring the activity of tetanus toxoid in vaccines and comparison with the toxin neutralization test in mice. *J Immunol Methods* 1994; 168; 17-24.
3. Plotkin S, Mast E, Mahoney F et al. Hepatitis B Vaccine. In: Plotkin S, Orenstein W editors. *Vaccines*. Philadelphia: WB Saunders, 2004, 299-337.
4. Reed G, Meade B, Steinhoff M et al. The reverse cumulative distribution plot: a graphic method for exploratory analysis of antibody data. *Pediatrics* 1995; 96 (3): 600-603.
5. Giesecke J. The epidemiology of vaccination. In: Giesecke J editor. *Modern infectious diseases epidemiology.* London: Arnold, 2002, 226-240.

CERCETĂRI EPIDEMIOLOGICE PENTRU EVALUAREA UNOR ASPECTE SOCIO-ECONOMICE ALE ASISTENŢEI BOLNAVILOR CU INFECŢII CAUZATE DE STREPTOCOCUL BETAHEMOLITIC GRUP A ŞI ALE COMPLICAŢIILOR ACESTORA

A. Chiriţă[1], Doina Azoicăi[2], Alina Manole[2], A. Ivan[2]
1 Direcţia de Sănătate Publică Galaţi
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
2 Disciplina de Asistenţa Primară a Stării de Sănătate şi Epidemiologie

EPIDEMIOLOGICAL RESEARCH TO ASSESS SOME SOCIOECONOMIC ASPECTS OF HEALTH CARE IN PACIENTS WITH INFECTIONS CAUSED BY GROUP A BETA-HAEMOLYTIC STREPTOCOCCUS AND THEIR COMPLICATIONS (Abstract): Authors present some epidemiological aspects of medical and socioeconomic implications caused by group A betahaemolytic streptococcus (ABHS) infections and by their complications, assessed on 10948 inpacients with angina, 323 with scarlet fever, and 644 with erysipelas, hospitalized in the City of Galati, between 2000-2003. All these three major diseases determined by ABHS needed 79125 days of hospitalization, with an average period of 6.4 days for angina, 76 for scarlet fever, and 10.4 for erysipelas. The costs of the mere hospitalization of these inpatients (11915) amounted to 14,479,543,800 lei. This fact highlights how costly the infections caused by AHBS are. **Key words**: STREPTOCOCCUS, HOSPITALIZATION, COSTS

Prin larga lor răspândire populaţională şi urmare a unui important polimorfism epidemiologic şi clinic, infecţiile cauzate de streptococul betahemolitic grup A (SBHA) au constituit dintotdeauna o problemă majoră de sănătate (1,2,3).

Dacă, din punct de vedere clinic, patologia indusă de SBHA este dominată de angină care, deseori, se poate manifesta benign, există şi posibilitatea unor manifestări agresive şi cu extensivitate la nivel comunitar, de tip endemoepidemic sau epidemic (4,5). Deşi cu o incidenţă mai redusă, scarlatina, erizipelul şi alte entităţi pot determina, în unele circumstanţe epidemiologice, probleme grave de sănătate (1,6).

Implicaţiile socio-economice sunt induse de costurile ridicate determinate de necesitatea unor intervenţii epidemiologice, a asistenţei medicale în ambulator sau prin spitalizare, a absenteismului şcolar şi ocupaţional, a costurilor pentru depistare, diagnosticare, terapie şi recuperare, acoperirea pierderilor pentru individ, familie şi societate, prin necesitatea concediilor medicale şi a perturbării vieţii normale (7,8,9).

MATERIAL ŞI METODE

Pentru evaluarea unor costuri legate de prevenţia, terapia şi recuperarea stării de sănătate, urmare a impactului nefavorabil determinat de infecţiile cauzate de SBHA, am folosit datele furnizate de DSP şi serviciile unor spitale din Municipiul Galaţi.

Pentru a realiza calcularea costurilor am folosit ca loturi de referinţă: 10948 bolnavi spitalizaţi cu angină, 323 cu scarlatină şi 644 cu erizipel, în perioada 2000-2003. Rezultatele au fost prelucrate şi interpretate prin metode epidemiologice de tip EPI/

INFO, anchete şi utilizarea unor indicatori statistico-matematici şi metode computerizate.

REZULTATE

Aspecte epidemiologice. *Angina*. În perioada 2000-2003 au fost spitalizaţi, în Municipiul Galaţi, 10.948 bolnavi cu angină determinată de SBHA, diagnosticaţi clinic şi bacteriologic, dintre care 59,4% proveneau din mediul urban şi 40,6% din rural, 50,9% fiind de sex masculin şi 49,1% feminin. Repartiţia cazurilor internate, pe grupuri de vârstă, a evidenţiat o preponderenţă semnificativă (p=0,005) pentru 1-4 ani (38,9%) şi 5-14 (36,0%), urmată, cu valori mai scăzute (13,4%) la grupul 15-24 ani, pentru ca celelalte categorii să se înscrie cu proporţii mult mai reduse.

Scarlatina. Au fost spitalizate 323 cazuri, dintre care cele mai multe (152) în anul 2000 şi numai 35, în 2003. S-a remarcat preponderenţa cazurilor din mediul urban (85,1%) faţă de rural (14,9%) (p≤0,001) şi cu mai redusă semnificaţie a fost repartiţia pe sex (52,3% masculin faţă de 47,7% feminin).

Erizipelul a determinat spitalizarea a 644 pacienţi. Din cele 644 cazuri de erizipel, 64,3% au provenit din mediul urban, diferenţă semnificativă faţă de 35,7% din rural (p≤0,001). Din total, 51,2% au aparţinut sexului masculin şi 48,8% feminin, ceea ce reprezintă o diferenţă nesemnificativă.

Evaluări economice. *Angina*. În perioada 2000-2003, s-a impus spitalizarea pentru 10.948 cazuri de angină cu SBHA, pentru o durată medie de 6,4 zile, cu un cost total de 13.155.116.800 lei, cu o medie a perioadei calculată la nivelul costurilor din anul 2003, de 1.201.600 lei (tab I).

Scarlatina. Pentru cele 323 cazuri spitalizate, în cei 4 ani luaţi în studiu, cheltuielile au însumat 429.267.000 lei, cu o medie actualizată, la nivelul anului 2003, de 1.329.000 lei. Aceste costuri au acoperit un total de 2459 zile de spitalizare cu o medie de 7,6 zile pentru un caz (tab II).

TABELUL I

Situaţia costurilor pentru spitalizare a cazurilor de angină cu streptococ betahemolitic grup A, în judeţul Galaţi, în perioada 2000-2003

Anul	Nr. cazuri spitalizate	Durata spitalizării		Costuri pentru spitalizare (lei)	
		Nr. zile	Durata medie	Total	Media (nivel 2003)
2000	2559	16.600	6,5	3.074.894.400	1.201.600
2001	2981	20.127	6,8	3.581.969.600	1.201.600
2002	2658	16.517	6,2	3.193.852.800	1.201.600
2003	2750	16.720	6,1	3.304.400.000	1.201.600
Total	10.948	69.964	6,4	13.155.116.800	1.201.600

TABELUL II

Evaluarea costurilor pentru spitalizarea cazurilor de scarlatină, din judeţul Galaţi, în perioada 2000-2003

Anul	Nr. cazuri spitalizate	Durata spitalizării		Costuri pentru spitalizare (lei)	
		Nr. zile	Durata medie	Total	Media (nivel 2003)
2000	152	1.187	7,8	202.008.000	1.329.000
2001	76	585	7,7	101.004.000	1.329.000
2002	52	376	7,2	69.108.000	1.329.000
2003	43	311	7,2	57.147.000	1.329.000
Total	323	2459	7,6	429.267.000	1.329.000

TABELUL III

Evaluarea costurilor pentru spitalizarea cazurilor de erizipel, din judeţul Galaţi, în perioada 2000-2003

Anul	Nr. cazuri spitalizate	Durata spitalizării		Costuri pentru spitalizare (lei)	
		Nr. zile	Durata medie	Total	Media (nivel 2003)
2000	121	1393	11,5	168.190.000	1.390.000
2001	158	1783	11,3	219.620.000	1.390.000
2002	173	1956	11,3	240.470.000	1.390.000
2003	192	1570	8,2	266.880.000	1.390.000
Total	644	6702	10,4	895.160.000	1.390.000

Erizipelul. Cele 644 cazuri spitalizate, în perioada 2000-2003, au necesitat 895.160.000 lei, cu o medie, pentru cei 4 ani, de 1.390.000 lei, calculată la valoarea anului 2003. Aceste costuri au acoperit 6702 zile de spitalizare, cu o durată medie de 10,4 zile pentru un pacient (tab. III).

DISCUŢII

Angina. Am constatat că, din cei 10.948 bolnavi spitalizaţi pentru angina cu SBHA au provenit din urban 59,4% din total, comparativ cu 40,6% din rural (p=0,05), situaţie explicată de existenţa în urban a unor mari colectivităţi atât pentru copii, cât şi pentru adulţi, la care se adaugă viaţa în blocuri de locuinţe şi utilizarea mijloacelor de transport în comun. Toate aceste condiţii favorizează diseminarea SBHA de la bolnavi sau purtători la persoanele receptive.

Deşi angina cu SBHA se poate înregistra la oricare categorie de vârstă, receptivi continuă să fie, îndeosebi, copiii, prioritar preşcolarii şi şcolarii, urmare a încadrării lor în colectivităţi şi a folosirii mijloacelor de transport în comun. În studiul nostru, desfăşurat pe o durată de 4 ani, 74,9% de bolnavi cu angină au aparţinut grupului de vârstă 1-14 ani, faţă de 25,1% pentru toate celelalte grupuri (p=0,01).

Scarlatina. Este dovedit faptul că numai serotipurile scarlatinogene ale SBHA determină o imunizare postinfecţie. Şi în studiul nostru, cele mai multe cazuri de scarlatină s-au manifestat la grupul de vârstă 1-4 ani (14,9%) lipsit de anticorpi la titruri protective; 15-24 ani (23,5%) şi 25-34 (66,9%) şi-au pierdut capacitatea de protecţie specifică şi, în plus, sunt grupuri mai expuse prin modul de viaţă. Deci, în general, scarlatina este mai „costisitoare”, însă costurile legate de spitalizare interesează, îndeosebi,

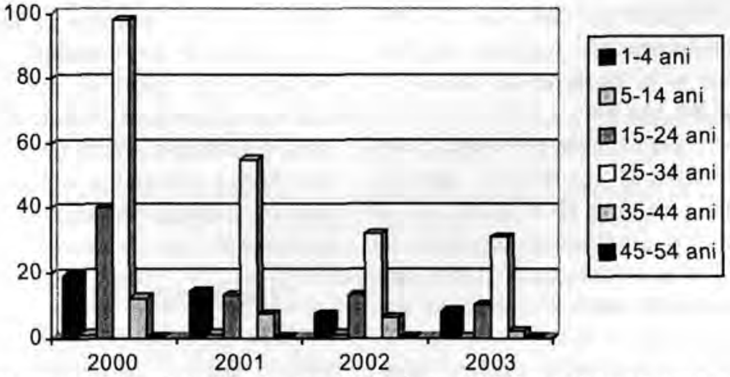


Fig. 1. Distribuţia, pe grupuri de vârstă, a cazurilor de scarlatină spitalizate în judeţul Galaţi, în perioada 2000-2003

TABELUL IV

Unele aspecte ale costurilor necesare pentru spitalizarea unui caz de complicaţie tardivă nesupurativă determinată de streptococul betahemolitic grup A. Evaluări pentru judeţul Galaţi, la nivelul costurilor din anul 2003

Complicaţii	Total cheltuieli (lei)		Din care pentru medicamente	
	1 zi	1 caz	1 zi	1 caz
Reumatism articular acut	728.345	3.210.854	288.049	1.629.850
Glomerulonefrita acută	863.124	3.687.541	1.151.384	1.385.364
Glomerulonefrita cronică cu hemodializă	4.078.553	239.275.110	759.157	44.537.201

preşcolarul mic, adolescenţii şi tinerii adulţi. Faţă de datele clasice, se poate considera, în prezent, o tendinţă de „adultizare" (fig. 1).

Erizipelul. Datorită etiopatogeniei sale, erizipelul a fost semnalat îndeosebi la grupurile de vârstă peste 35 ani (86,3%) faţă de 1-35 ani (13,7%) (p=0,001). Această situaţie a fost evidenţiată şi de alţi cercetători (2,9), fiind explicată prin modul de viaţă caracteristic grupurilor de vârstă ale adulţilor, cu riscuri ocupaţionale şi domestice, de producere a unor leziuni „poartă de intrare" pentru SBHA.

Este de remarcat şi faptul că distribuţia cazurilor de erizipel, pe anii luaţi în studiu, a evidenţiat o anumită uniformizare ceea ce denotă existenţa unui fond de receptivi cu dimensiuni puţin variabile în timp şi pe grupuri de vârstă. Costul mediu pentru o zi de spitalizare s-a ridicat la suma de 777.302 lei, cu o valoare totală, pentru un caz spitalizat, de 2.171.830 lei, din care 220.880 lei pentru medicamente. Aspecte similare sunt remarcate şi în lucrările lui Bisno (3), Kaplan (5) şi Bricout (7).

Comparativ pentru cele trei entităţi determinate de SBHA, rezultă că, dacă la aceste costuri posibil a fi cuantificate, le adaugăm pe cele „indirecte" suportate de individ, familie şi societate, anginele sunt maladii nu numai deosebit de frecvente, dar şi foarte costisitoare (1,2,4).

Costurile şi complicaţiile tardive nesupurative produse de SBHA. În calculul nostru nu am luat în considerare şi costurile, deosebit de ridicate, pentru cazurile în care anginele sunt implicate în producerea unor complicaţii septice şi, mai ales, cele tardive nesupurative (tab. IV).

Alte cheltuieli necesare pentru un pacient spitalizat cu angină, calculate la nivelul anului 2003 includ: hemoleucograma completă (85.000 lei), titrul ASLO (60.000 lei); examinarea exsudatului faringian (150.000 lei); examenul urinei (57.000 lei); examenul radiologic (150.000 lei), ceea ce reprezintă 502.800 lei.

Şi în cazul scarlatinei, deşi incidenţa ei este mult mai redusă decât a anginei şi a erizipelului, costurile pentru spitalizare ating valori importante, ceea ce susţine ideea, emisă şi de alţi autori (1,2,4), că intensificarea măsurilor de supraveghere epidemiologică şi de intervenţie prevenţională este singura cale de a reduce, atât impactul populaţional medical cât şi cel socio-economic. Apreciind costurile pentru spitalizarea unui caz, pornind de la durata medie de spitalizare, am constatat că aceasta este variabilă, cu valori de 6,4 pentru angină, 7,6 scarlatină şi 10,4 zile pentru erizipel, la care aceasta a scăzut în anul 2003, la 8,2 zile fără a determina reducerea costurilor datorită creşterii numărului de cazuri spitalizate (10,11).

CONCLUZII

Cele trei afecţiuni majore induse de SBHA: angina, scarlatina şi erizipelul, prin numărul de bolnavi care au fost spitalizaţi (11.915 cazuri) au necesitat 79.125 zile, cu

o medie a duratei de spitalizare care a variat între 6,4 zile pentru angină, 7,6 scarlatină şi 10,4 erizipel.

Costurile, numai pentru spitalizarea celor 3 categorii de bolnavi, în cei 4 ani luaţi în studiu, au totalizat 14.479.543.800 lei, sumă care evidenţiază, cel puţin în parte, cât de costisitoare sunt infecţiile cauzate de SBHA.

Pentru a reduce impactul economic nefavorabil asupra individului, familiei şi societăţii, sunt necesare intervenţii prevenţionale mai eficiente la nivelul grupurilor populaţionale cu risc crescut la infecţiile cu SBHA şi a complicaţiilor tardive nesupurative ale acestora.

BIBLIOGRAFIE

1. Azoicăi D. Infecţii cauzate de streptococi. In: Ivan A editor. *Tratat de epidemiologie a bolilor transmisibile*. Iaşi: Ed. Polirom, 2002, 449-467.
2. Voiculescu MGh. Bolile streptococice. In: Voiculescu M.Gh. editor. *Boli infecţioase*. Bucureşti: Ed. Medicală, 1990, 7-40.
3. Bisno AL, Stevens DL. *Streptococcus pyogenes*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R editors. *Mandell, Douglas, Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Churchill Livingstone, 2000, 2101-2117.
4. Bocşan IS. Infecţiile streptococice. In: Bocşan IS editor. *Epidemiologie practică pentru medicii de familie*. Cluj-Napoca: Ed. Univ. „Iuliu Haţieganu", 1999, 335-345.
5. Kaplan EL, Wotton JT, Johnson DR. Dynamic epidemiology of group A streptococcal serotypes associated with pharyngitis. *Lancet* 2001; 388: 1334-1337.
6. Glassock RJ, Brenner BM. Acute post-streptococcal glomerulonephritis. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. vol. 2. 3rd ed. International Edition. 1994, 1296-1299.
7. Bricout F. Angines. *Conc Med* 2000; 122 (1): 51-59.
8. Gehanno P. Le point actuel sur l'epidemiologie des angines aigues et des syndromes poststreptococique. *Rev Pract* 1992; 42 (3): 284-287.
9. Lazăr D. *Infecţiile umane cu streptococ piogen şi complicaţiile lor*. Arad: Ed. Mirton, 1995.
10. Duma O, Zanoschi G, Iliescu ML, Manole M. *Elemente de statistică aplicată în sănătatea publică*. vol. 1. Iaşi: Ed. ETP-Technopress, 2003.
11. Haddix A, Corso P, Gorski R. Costs. In: Haddix A, Teutsch S, Corso P editors. *Prevention effectiveness – a guide to decision analysis and economic evaluation*. Oxford Univ Press, 2003.

NOUTĂŢI

CONCENTRAŢIILE SERICE ALE CUPRULUI ŞI ZINCULUI ŞI RELAŢIA LOR CU SUPEROXID-DISMUTAZA ÎN MALNUTRIŢIA SEVERĂ

Nivelurile serice ale cuprului şi zincului au fost măsurate prin spectrofotometrie la 117 copii cu vârsta între 3 luni şi 5 ani, care au fost împărţiţi în două grupuri: 80 de copii cu malnutriţie severă şi 37 de copii ca lot martor. Niveluri semnificativ mai mici ale cuprului şi zincului au fost găsite la grupul cu malnutriţie. Absenţa alimentaţiei naturale, infecţiile respiratorii recurente şi diareea s-au corelat semnificativ cu nivelurile scăzute ale cuprului şi zincului. Hipoproteinemia şi anemia la copiii malnutriţi au fost, de asemenea, asociate cu un declin important al nivelului cuprului şi zincului (Thakur S, Gupta N, Kakkar P. Serum copper and zinc concentrations and their relation to superoxide dismutase in severe malnutrition, *Eur J Ped* 2004; 163,12: 742-744).

Dana Anton

MEDICINĂ PREVENTIVĂ - LABORATOR ARTICOLE ORIGINALE

ROLUL UNUI SCOR PROGNOSTIC ÎN DIAGNOSTICUL ANGINEI STREPTOCOCICE

Cătălina Suzana Stîngu[1], Tatiana Turcu[1], Şt.Dimitriu[2], Dana Dimitriu[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa” Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
1 Disciplina de Microbiologie
Facultatea de Medicină
2 Disciplina de Boli Infecţioase

THE IMPACT OF A SORE THROAT SCORE ON CLINICAL MANAGEMENT OF STREPTOCOCCAL ANGINA (Abstract): **Objective**: To establish the validity and the role of a clinical sore throat score in clinical management of streptococcal angina on a first visit to a primary care provider. **Methods**: This study included 168 patients. The sore throat score had 5 criteria: age, fever, absence of cough, tender anterior cervical nodes, tonsillar swelling or exudate. The score range is -1 to 5. **Results**: Of the 168 patients, 53 (31.5%) had a positive culture result for ß hemolytic streptococci. Compared with throat culture a score = 3 has a sensitivity of 62.,26% (95%CI: 47.9%-75.2%), a specificity of 78.26% (95%CI: 69.6%-85.4%). Efficiency of this score is 73.21%. **Conclusions**: The clinical sore throat score may assist the primary care providers in estimating that a patient has streptococcal angina without replacing rapid antigenic testing or culture. **Key words**: SORE THROAT SCORE, STREPTOCOCCAL ANGINA, BETA HEMOLYTIC STREPTOCOCCI

Angina streptococică este una din cele mai frecvente infecţii ale tractusului respirator superior. Streptococii ß hemolitici de grup A sunt cei mai importanţi agenţi etiologici atât prin incidenţă cât şi prin consecinţe: complicaţii infecţioase (alte infecţii ale tractusului respirator superior, flegmoane, mastoidite, meningite, fasceite necrozante) şi post-infecţioase (reumatismul articular acut, glomerulonefrita acută difuză) (1). Reumatismul articular acut este astăzi rar întâlnit în Europa Occidentală (0,5 cazuri la 100.000 copii de vârstă şcolară), dar rămâne endemic în ţările în curs de dezvoltare (100-200 cazuri la 100.000 copii de vârstă şcolară)(2). Recent (2000) în SUA au fost descrise izbucniri epidemice de reumatism articular acut (3).

Streptococii ß hemolitici non grup A, mai ales C şi G, au fost implicaţi în etiologia faringitelor la copii şi adulţi (sunt documentate izbucniri epidemice de faringite cu streptococi C şi G dar rolul lor în angina sporadică este incert) (4). Nu sunt raportări de reumatism articular acut apărut după angine cu streptococi grup C şi G. Un singur studiu menţionează rata mare de purtători de streptococi grup C şi G şi portaj scăzut de streptococi de grup A la populaţia aborigenă din Australia ce are o incidenţă crescută a reumatismului articular acut (5).

OBIECTIVE

- stabilirea eficienţei unui scor prognostic în angina streptococică
- stabilirea rolului scorului prognostic în diagnosticul anginei streptococice la prima prezentare a pacientului la medic

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul a inclus 168 pacienţi examinaţi în triajul Spitalului de Boli Infecţioase "Sf. Parascheva" Iaşi. Pacienţii incluşi în studiu nu aveau altă patologie infecţioasă şi nu se aflau sub terapie cu antibiotice. De la fiecare pacient au fost recoltate exudate faringiene. Cultivarea s-a făcut pe geloză sânge, plăcile fiind incubate în aerobioză pentru 24-48 ore.

Scorul prognostic folosit are 5 criterii: vârstă (3-15; 15-45; >45), febra >38°C, absenţa tusei, adenopatie laterocervicală dureroasă, hipertrofie amigdaliană/exudat purulent (tab. I).

Scorul poate avea valori de la -1 la 5. Au fost calculate sensibilitatea şi specificitatea scorulului şi apoi comparate intervalele de încredere (IC).

REZULTATE

53 (32%) dintre pacienţi au avut cultura pozitivă pentru streptococci ß hemolitici.

Majoritatea pacienţilor (63%) a avut vârsta cuprinsă între 15 şi 44 de ani, febra > 38°C a fost prezentă la 81 (48,25%) pacienţi, absenţa tusei la 79 (47,1%) pacienţi, adenopatia laterocervicală dureroasă la 20 (12%) pacienţi şi hipertrofia amigdaliană/exudat purulent la 125 (74,4%) pacienţi.

TABELUL I

Criteriile scorului prognostic

Criteriu		Scor
vârstă	3-15	1
	15-45	-
	>45	-1
febră >38°C		1
absenţa tusei		1
adenopatie laterocervicală dureroasă		1
hipertrofie amigdaliană/exudat purulent		1

Scorul ≥3 a fost determinat la 33 pacienţi cu cultura pozitivă şi la 25 pacienţi cu cultura negativă (tab. II, III, IV).

Sensibilitatea şi specificitatea scorului sunt prezentate în următoarele 3 tabele (tab. V, VI, VII).

DISCUŢII

Angina streptococică este cel mai frecvent tip de angină bacteriană. Criteriile de diagnostic au drept scop identificarea aces-

TABELUL II

Valorile scorului prognostic înregistrate la toţi pacienţii incluşi în studiu

Scor	Pacienţi cu cultură negativă	Pacienţi cu cultură pozitivă
0	23	0
1	27	4
2	40	16
3	21	22
4	4	9
5	0	2

TABELUL III

Valorile scorului prognostic înregistrate la copiii incluşi în studiu

Scor	Copii cu cultură negativă	Copii cu cultură pozitivă
0	2	0
1	7	0
2	18	3
3	11	6
4	4	7
5	0	2

TABELUL IV

Valorile scorului prognostic înregistrate la adulţii incluşi în studiu

Scor	Adulţi cu cultură negativă	Adulţi cu cultură pozitivă
0	21	0
1	20	4
2	22	13
3	10	16
4	0	2
5	0	0

TABELUL V

Sensibilitatea şi specificitatea scorului determinat la întreg lotul de pacienţi

Scor ≥3
Sensibilitate 62,26% (95%CI : 47,9%-75,2%)*
Specificitate 78,26% (95%CI : 69,6%-85,4%)
Eficienţă 73,21%

*95% IC = intervalul de încredere 95% bazat pe distribuţia binominală

TABELUL VI

Sensibilitatea şi specificitatea scorului determinat la copiii incluşi în studiu

Scor ≥3 (copii)
Sensibilitate 83,33% (95%CI: 58,6% - 96,4%)
Specificitate 64,28% (95%CI: 48%-78,5%)
Eficienţă 70%

TABELUL VII

Sensibilitatea şi specificitatea scorului determinat la adulţii incluşi în studiu

Scor ≥3 (adulţi)
Sensibilitate 51,42% (95%CI : 34%-68,6%)
Specificitate 86,3% (95%CI : 76,3% - 93,2%)
Eficienţă 75%

tuia. Streptococul ß hemolitic de grup A este cel mai important agent etiologic, reprezentând a 15-30% de cazuri de angină la copii, respectiv 5-10% la adulţi (6). Streptococii grup C şi G au produs, de asemenea, izbucniri epidemice de angină streptococică (4).

Terapia cu antibiotice este indicată în angina streptococică pentru a preveni complicaţiile infecţioase şi post-infecţioase.

Manifestările clinice pot varia substanţial de la un pacient la altul. De exemplu, exudatul purulent poate fi prezent doar la o treime din cazuri (6). În studiul de faţă a fost prezent la două treimi din pacienţi.

Din acest motiv s-a încercat prin numeroase studii, conceperea unor strategii de diagnostic ce includ scoruri prognostice, teste rapide, cultivare. Scorul prognostic poate ajuta medicul de familie în estimarea probabilităţii ca un pacient să aibă angină streptococică, confirmarea microbiologică fiind însă necesară. Folosirea unui astfel de scor poate reduce terapia cu antibiotice în exces.

Eficienţa scorurilor prognostice folosite variază de la un studiu la altul. McIsaac şi col. au folosit un scor cu 4 criterii : adenopatie, hipertrofie amigdaliană/exudat purulent, febră > 38°C, absenţa tusei. Din 413 pacienţi adulţi 11% au avut un scor de 3 sau 4. Scorul 4 a avut o predicţie pozitivă de 57% în timp ce scorul 3 de doar 26,7% (7). În alt studiu condus de Rosenberg şi McIsaac în Canada infecţia era puţin probabilă la un scor <2 şi a a apărut la 43% din pacienţii cu un scor >3. (8)

În studiul nostru am folosit 5 criterii (tab. I) iar sensibilitatea scorului a fost de 62,26% (95% CI : 47,9%-75,2%), iar specificitatea de 78,26% (95% CI : 69,6%-85,4%). Scorul =3 a fost înregistrat la 33 din cei 53 de pacienţi care au avut cultura pozitivă pentru streptococi â hemolitici. Nici un pacient cu scorul 0 nu a avut cultura pozitivă şi doar 4 (7,5%) cu scorul 0 au avut cultura pozitivă. Aşa cum reiese din tabele VI şi VII scorul a avut o sensibilitate mai bună la copii faţă de adulţi. Toţi cei 7 copii cu cultura negativă au avut scorul 0 sau 1 şi toţi pacienţii cu scorul 5 au avut cultura pozitivă.

CONCLUZII

Tuturor pacienţilor care se prezintă prima dată la un consult medical ar trebui să li se determine acest scor prognostic.

Pacienţii cu scor 0 pot fi excluşi de la examenul microbiologic, antibioterapia nefiind necesară. Deşi alte studii extind această concluzie şi la pacienţii cu scor 1, în studiul nostru 4 din cei 31 de pacienţi cu acest scor au avut cultură pozitivă.

Etiologia streptococică trebuie confirmată microbiologic la toţi pacienţii cu scor 2, 3, 4.

Pacienţii cu scor 5 pot fi trataţi chiar în lipsa examenului microbiologic.

Sensibilitatea scorului a fost de 62,26% (95%CI : 47,9%-75,2%), specificitatea de 78,26% (95%CI : 69,6%-85,4%), eficienţa de 73,2%

Deci scorul prognostic poate fi un instrument util în asistenţa medicală primară în estimarea probabilităţii ca un pacient să aibă angină streptococică, dar nu poate înlocui confimarea microbiologică a etiologiei.

BIBLIOGRAFIE

1. Bisno A, Gerber M, Gwaltney J, Kaplan E, Scwartz R, Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Clin Infect Dis* 2002 ; 35 : 113-125.
2. Schaad UB. Acute streptococcal tonsillopharyngitis : a review of clinical efficacy and bacteriological eradication. *Int Med Res* 2004 ; 32 : 1-13.
3. Mazon A, Gil-Sertas A, Sota de la Gandara LJ, Vindel A, Saez-Nieto A. Transmission of *Streptococcus pyogenes* causing successive infections in a family. *Clin Microbiol Infect* 2003 ; 9 : 554-559.
4. Zaoutis T, Attia M, Gross R, Klein J. The role of group C and group G sterptococci in acute pharyngitis in children. *Clin Microbiol Infect* 2004 ; 10 ; 37-40.
5. Haidan A, Talaz SR, Rohde M et al. Pharyngeal carriage of group C and group G streptoccci and acute rheumatic fever in an Aboriginal population. *Lancet* 2000 ; 356 : 1167-1169.
6. Bisno A, Peter G, Kaplan E. Diagnosis of strep throat in adults : are clinical criteria really good enough ? *Clin Infect Dis* 2002 ; 35 : 126-129.
7. McIsaacWJ, White D, Tannenbaum D, Low DE. A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat. *Can Med Assoc J* 1998 ; 158 : 75-83.
8. Rosenberg P, McIsaac WJ, MacIntosh D, Kroll M. Diagnosis streptococcal pharyngitis in the emergency department : Is a sore throat score approach better than rapid streptococcal antigen testing ? *Can J Emerg Med* 2002 ; 4 (3) : 21-23.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 1

MEDICINĂ PREVENTIVĂ - LABORATOR

ARTICOLE ORIGINALE

EVALUĂRI EPIDEMIOLOGICE ŞI DE LABORATOR PRIVIND IMPLICAREA ETIOLOGICĂ ÎN AFECŢIUNI GASTROINTESTINALE A *BLASTOCYSTIS HOMINIS*

Mariana Luca[1], A. Ivan[2], Stela Goţia[3], Raluca-Elena Caşotă[2], Viorica Danciu[3]
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa” Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Parazitologie
2 Disciplina de Asistenţa Primară a Stării de Sănătate şi Epidemiologie
3 Clinica a II-a Pediatrie

EPIDEMIOLOGICAL AND LABORATORY ASSESSMENTS ON ETIOLOGIC IMPLICATION OF *BLASTOCYSTIS HOMINIS* IN GASTROINTESTINAL DISEASES (Abstract): Authors present the first laboratory and epidemiological results which reveal the circulation in a population of protozoan *Blastocystis hominis* and its implication in the determinations of some gastrointestinal troubles, with fever, diarrhea and constipation, intense intestinal meteorism, associated with abdominal pain and cramps. Out of the 3106 investigated patients, 9.7% presented *B. hominis* as a unique etiologic agent, with an increased prevalence in adults (74.3%) and women (65.3%). Blastocistosis with clinical manifestations or its asymptomatic form is included among emergent diseases. **Key words**: BLASTOCYSTIS, EMERGENCE, GASTROINTESTINAL

Blastocystis hominis a fost descris, în 1911, de Alexieff, sub denumirea *Blastocystis enterocola* şi considerat, în 1912, de Brumpt, ca fiind o ciupercă nepatogenă. Începând cu anul 1926, *B. hominis* este inclus între agenţii patogeni ai tractusului digestiv. Blastocistoza se încadrează, astfel, între bolile emergente ale omului.

În 1967, *B. hominis* este considerat protozoar din încrengătura *Sarcomastigophora*, iar în 1993 este inclus în clasa *Blastocystea*, ordinul *Blastocystida*, genul *Blastocystis*. Studiile moleculare care au urmat l-a determinat pe Cavalier-Smith să includă acest protozoar în încrengătura *Chromista* (1) (fig. 1).

În prezent, *B. hominis* este considerat a fi un protozoar parazit sau comensal, îndeosebi la nivelul cecului omului, cu numeroase gazde extraumane, de unde şi includerea între zooantroponoze (3).

Blastocistoza este considerată o maladie cu răspândire universală, cu o afectare populaţională insuficient estimată (1-35%) şi cu o diversitate de surse (bolnavi şi purtători) printre oameni şi animale (maimuţe, porcine, cabaline, iepuri etc.). Sursele diseminează agentul patogen prin materiile fecale, iar căile de transmitere pot fi, îndeosebi, apa, alimentele, mâinile şi obiectele contaminate, preponderent, cu formele chistice ale *B. hominis* care pot supravieţui 2-3 săptămâni la temperaturi medii, dar nu şi la cele extreme. Poate fi distrus sub acţiunea decontaminanţilor chimici uzuali (fig. 2) (2,3,4,5,6,7,8,9,10,11).

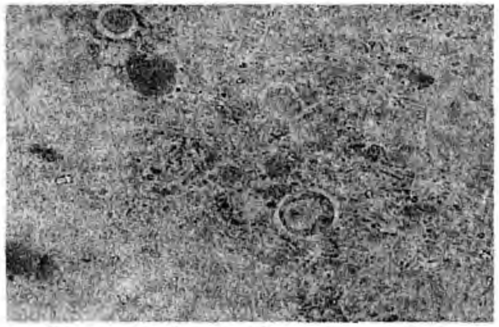


Fig. 1. Morfologia *Blastocystis hominis* observată prin examenul microscopic (10)

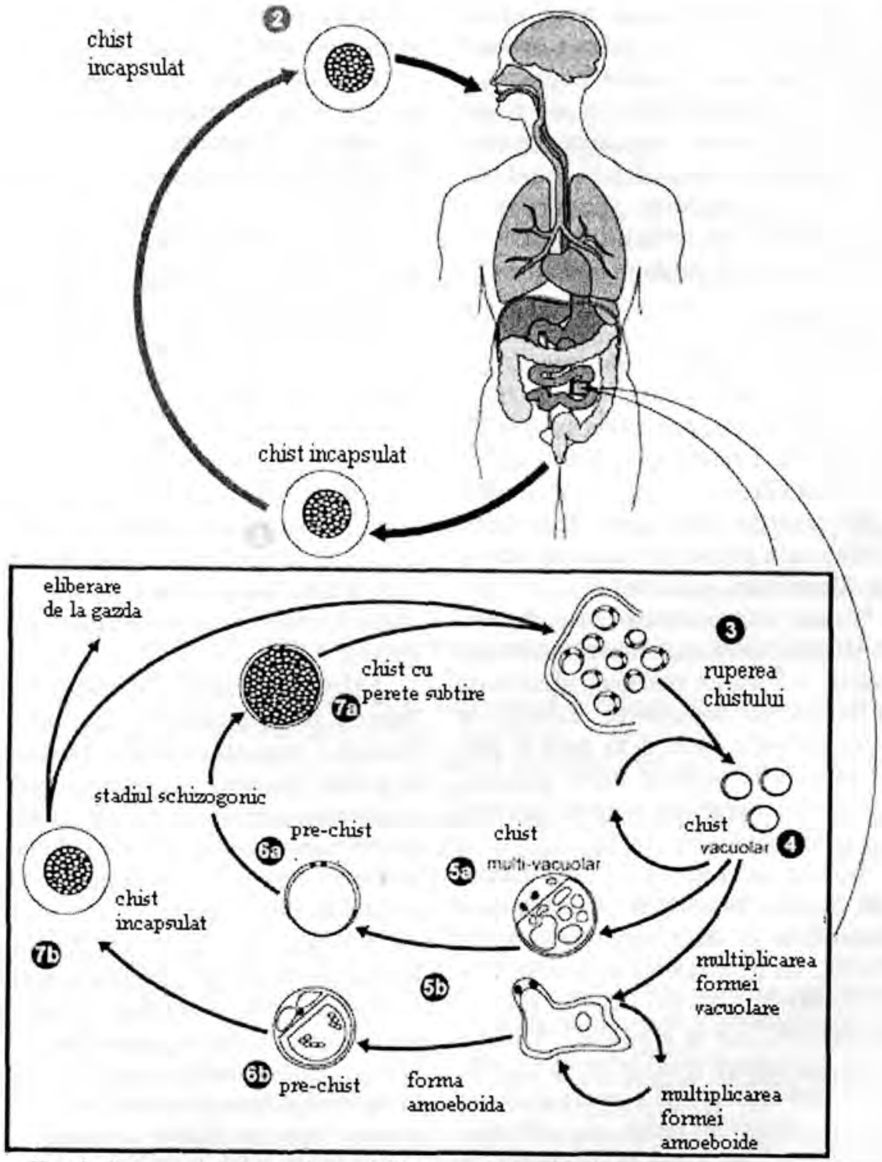


Fig. 2. Schema ciclului evolutiv al *Blastocystis hominis* în organismul omului (7)

Investigaţiile noastre s-au efectuat în scopul culegerii de informaţii privind implicarea *B. hominis* ca agent patogen în producerea unor manifestări patologice la nivel gastrointestinal.

MATERIAL ŞI METODE

În perioada octombrie 2003 – februarie 2004, au fost investigaţi 3106 pacienţi, copii şi adulţi care prezentau febră, diaree sau constipaţie, dureri şi crampe abdominale, prurit perianal, flatulenţă, greţuri şi vărsături. Manifestările clinice pot fi mai severe la organismele cu imunodepresie. Pentru izolarea şi identificarea protozoarului s-a folosit examenul microscopic al materiilor fecale, în preparat proaspăt şi/sau frotiu colorat cu hematoxilină (3,6).

REZULTATE

1. Date de laborator. Blastocystis hominis este un microorganism unicelular care a fost identificat, sub forma sa chistică, prin examenul microscopic direct sau în frotiu colorat Giemsa, în proporţie de peste 70% din cazurile investigate. Procedeele de concentrare a probei de examinat măresc şansele identificării parazitului.

B. hominis este protozoar anaerob, prezent în intestin, are formă sferică, ovală sau elipsoidală, 4-5 nuclei distribuiţi neuniform în citoplasmă, cu dimensiuni variabile de 6-40 mm (frecvent între 8-10 mm) şi prezintă o vacuolă în mijlocul masei citoplasmatice, cu aspect granular datorită cantităţii mari de mitocondrii (fig. 1)(10).

2. Aspecte epidemiologice. Din totalul de 3106 pacienţi investigaţi, *B. hominis* a fost considerat ca unic agent patogen la 302 (9,7%), cu o prevalenţă mai ridicată la adulţi (74,3%) faţă de copii (25,7%) şi sexul feminin (65,3%) faţă de masculin (34,7%).

Distribuţia lunară a cazurilor în care *B. hominis* a fost estimat a fi agentul etiologic implicat a înregistrat valori, cu diferenţe nesemnificative, de 7,7% în octombrie şi 10,8% în decembrie 2003, cu o creştere de până la 15,7%, în februarie 2004.

DISCUŢII

Atât datele de laborator cât şi cele epidemiologice pledează pentru implicarea *Blastocystis hominis* ca agent etiologic al unei patologii gastro-duodenale polimorfe cu manifestări clinice, subclinice sau al stării de purtător sănătos, ceea ce impune efectuarea unor diagnostice diferenţiale (11).

Prezenţa *B. hominis* în aproape 10% dintre pacienţii cu tulburări gastrointestinale investigaţi în cadrul acestor cercetări poate pleda pentru implicarea sa ca singur agent patogen.

Datele noastre sunt susţinute şi de cele obţinute de alţi autori (12,13,14,15) care au identificat prezenţa *B. hominis* la 8,5-13,2% dintre bolnavii cu tulburări gastrointestinale faţă de numai 5% la martorii aparent sănătoşi.

De asemenea, în cazul nostru, eficienţa terapiei cu albendazol (zentel), timp de 5 zile, pledează pentru etiologia parazitară a unor proporţii importante dintre pacienţii la care *B. hominis* a fost identificat în materiile fecale. Terapia poate include şi metronidazol, cotrimoxazol, furazolidon şi iodoquinol.

Există încă unele dificultăţi legate de limitele investigaţiilor de laborator (repetarea de 3 ori a examenului materiilor fecale la acelaşi pacient) şi epidemiologice (în a stabili mărimea şi dispersia spaţială şi temporală a loturilor) şi în a exclude eventuale asocieri cu virusuri sau bacterii cu tropism pentru aparatul digestiv.

Prevalenţa pacienţilor la care s-a identificat *B. hominis* deşi, în cazul nostru, s-au înregistrat valori semnificativ mai mari la adulţi decât la copii şi la femei faţă de bărbaţi, şi distribuţia temporală, care nu a înregistrat diferenţe lunare deosebite, sunt aspecte care pot fi puse pe seama structurii şi mărimii loturilor investigate ca şi a distribuţiei lor ocupaţionale şi geografice (16,17).

CONCLUZII

Implicarea protozoarului *B. hominis* în determinarea unor tulburări gastrointestinale polimorfe a fost dovedită în cele mai variate arii geografice, cu o incidenţă mai ridicată în zonele tropicale.

În cercetările la care ne referim, printre

primele efectuate în zona Moldovei, *B. hominis* a fost identificat, în 10% dintre pacienţii cu tulburări gastrointestinale, valori similare (8,5-13,2%) cu ale multor cercetări efectuate în alte arii geografice, fapt care atestă că blastocistoza se încadrează între maladiile emergente.

Sunt necesare noi cercetări pentru a elabora tehnici de laborator şi programe epidemiologice care să favorizeze diferenţierea afecţiunilor gastrointestinale cauzate de *B. hominis* de cele determinate prin asocierea acestuia cu virusuri sau bacterii enteropatogene şi să asigure acurateţea unui diagnostic diferenţial.

În baza rezultatelor obţinute în cercetările noastre şi ale altor autori, se conturează orientările prevenţionale care, în general, se încadrează între cele care se referă la bolile gastrointestinale cauzate şi de alţi agenţi enteropatogeni.

BIBLIOGRAFIE

1. Cavalier-Smith T. A revised Six-Kingdom System of life. *Biol Rev Camb Philos Soc* 1998 ; 73 : 203-266.
2. Amato Neto V, Rodriguez Alarcon RS, Gakiya E et al. Blastocystosis : controversy and indefinedness. *Rev Soc Bras Med Trop* 2003 ; 36 (4) : 515-517.
3. Boreham PFL, Stenzel DJ. *Blastocystis hominis* in humans and animals : morphology, biology and epizootology. *Adv Parasitol* 1993 ; 32 : 1-70.
4. Leelayoova S, Rangsin R, Taamasri P et al. Evidence of waterborne transmission of *Blastocystis hominis*. *Am J Trop Med Hyg* 2004 ; 70 (6) : 658-662.
5. Jelinek T, Peyerl G, Loscher T et al. The role of *Blastocystis hominis* as a possible intestinal pathogen in travellers. *J Infect* 1997 ; 35 : 63-66.
6. Zaman V. The diagnosis of *Blastocystis hominis*. *J Infect* 1996 ; 33 : 15-17.
7. Singh M, Suresh K, Ho LC, Ng GC, Yap EH. Elucidation of the life cycle of the intestinal protozoan *B. hominis*. *Parasitol Res* 1995 ; 81 : 449-453.
8. *** *Blastocystis hominis* : a new pathogen in day-care centres? *CCDR* 2001, 27 : 16-19.
9. Taamasri P et al. Transmission of intestinal *Blastocystis hominis* related to the quality of drinking water. *Southest Asian J Trop Med Publ Health* 2000 ; 31 (1) : 112-117.
10. *** Carlo Denegri Foundation : *Atlas of Medical Parasitology*, 2000 ; www.cdfound.to.it
11. Sheehan DJ, Raucher BG, McKitrick JC. Association of *Blastocystis hominis* with signs and symptoms of human disease. *J Clin Microbiol* 1986 ; 24 (4) : 548-550.
12. Cirioni O, Giacometti A, Drenaggi D et al. Prevalence and clinical relevance of *Blastocystis hominis* in diverse patients cohorts. *Eur J Epidemiol* 1999 ; 15 : 389-393.
13. *** *Blastocystis hominis* in hospital employees. *Am J Gastroenterol* 1992 ; 87 (6) : 729-732.
14. Doyle PW, Helgason MM, Mathias RG, Proctor EM. Epidemiology and pathogenicity of *Blastocystis hominis*. *J Clin Microbiol* 1990 ; 28 : 116-121.
15. Requena-Certad I, Devera R, Agreda Y et al. *Blastocystis hominis* in hospitalized pediatric patients. *Rev Biomed* 1999 ; 10 : 199-208.
16. O'Gorman MA, Orenstein SR, Proujansky R et al. Prevalence and characteristics of *Blastocystis hominis* infection in children. *Clin Pediatric* 1993 ; 32, 91-96.
17. Pinel C, Réjasse C, Picot S et al. *Blastocystis hominis* : réflexions épidémiologiques et cliniques a propos de plus de 3500 examens coprologiques. *Ann Biol Clin* 1999 ; 5 (57) : 601-604.

MEDICINĂ PREVENTIVĂ - LABORATOR

ARTICOLE ORIGINALE

STUDIU EPIDEMIOLOGIC DESCRIPTIV PRIVIND INFECŢIILE NOSOCOMIALE IN SPITALUL "DR. C.I. PARHON" IAŞI

Anca Nistor[1], Adriana Gogeneaţă[1], A. Covic[2], C. Novac[2], Maria Covic[2], Cireşica Diaconescu[2], G. Ungureanu[2]
1 Spitalul "Dr.C.I. Parhon" Iaşi
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
2 Clinica a IV-a Medicală

DESCRIPTIVE EPIDEMIOLOGICAL STUDY ABOUT NOSOCOMIAL INFECTIONS IN "C.I. PARHON" HOSPITAL OF IAŞI (Abstract) : Nosocomial infections (NI) represent a major public health problem. The descriptive study was carried out during one year, based on a lot of 12,731 in-patients from "C.I. Parhon" hospital. The objectives of the study were assessment of NI incidence and risk factors as well as monitoring resistance to antimicrobial drugs of bacterial pathogens from the hospital. The results of the study show lower NI incidence rates : 0.27%, most of them (91.5%) being urinary tract infections in the age group 65 y and over. 42.8% of cases were associated with risk factor of diabetes mellitus, neoplasm, skin or cardiovascular chronic conditions. The main etiological agent found for the NI was S. piocianic resistant to antibiotics. The antibiotic sensitivity analysis for the other gram negative rods illustrates gradually acquired resistance to the third or fourth generation of cephalosporine.

Key words : NOSOCOMIAL INFECTIONS, INCIDENCE, ANTIBIOTICS RESISTANCE

Infecţia nosocomială (IN) este infecţia dobândită în spital sau alte unităţi sanitare, ce poate fi recunoscută clinic sau microbiologic şi care afectează, fie bolnavul datorită internării în spital sau îngrijirilor primite, fie personalul sanitar datorită activităţii sale (1).

Cauzele apariţiei infecţiilor nosocomiale sunt variate şi ţin de condiţiile igienico-sanitare din unitatea sanitară, agenţii patogeni circulanţi, specificul îngrijirilor medicale prestate, particularităţile organismului gazdă (2). Prin acţiuni specifice de supraveghere a infecţiilor nosocomiale, numărul, dar mai ales consecinţele nefavorabile generate de acestea, pot înregistra o scădere semnificativă.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul s-a efectuat pe un lot de 12.731 bolnavi spitalizaţi în perioada 1.X.2003 - 30.IX.2004 în spitalul "C.I. Parhon". Infecţiile nosocomiale au fost depistate activ prin consultarea foilor de observaţie şi coroborarea cu rezultatele de laborator. Criteriile de definire a IN au respectat definiţiile de caz. Concomitent au fost culese informaţii bacteriologice cu rol esenţial în realizarea unei bune supravegheri epidemiologice. Deoarece laboratorul nu efectuează teste de patogenitate la tulpinile de *E. coli* izolate, infecţiile cu acest agent patogen nu au fost incluse în studiu.

REZULTATE

În perioada mai sus menţionată au fost depistate 35 cazuri de infecţii nosocomiale. Incidenţa a fost de 0,27 la 100 bolnavi externaţi. Repartiţia lunară a acestora înregistrează variaţii pe parcursul perioadei de supraveghere (fig. 1).

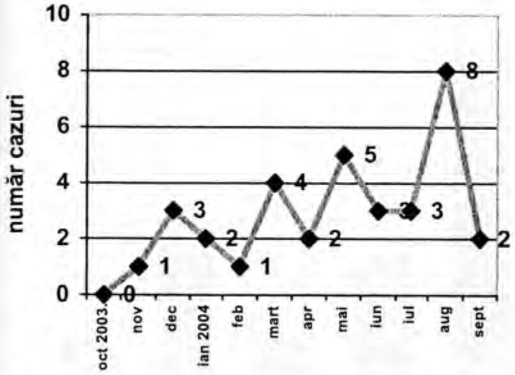


Fig. 1. Repartiţia lunară a cazurilor de infecţie nosocomială

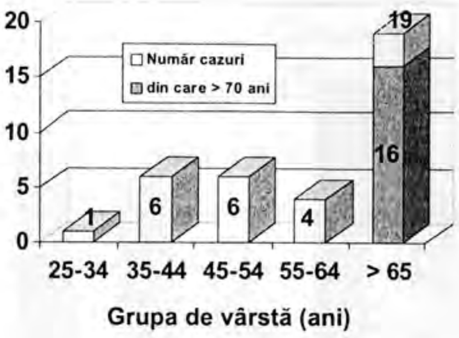


Fig. 2. Repartiţia cazurilor de infecţie nosocomială pe grupe de vârstă

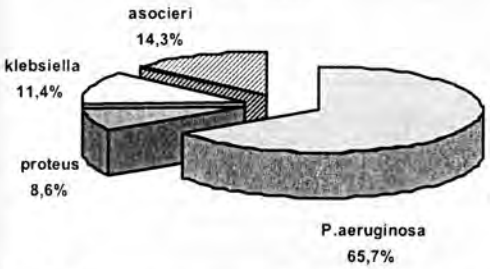


Fig. 3. Agenţii patogeni incriminaţi în etiologia infecţiilor nosocomiale

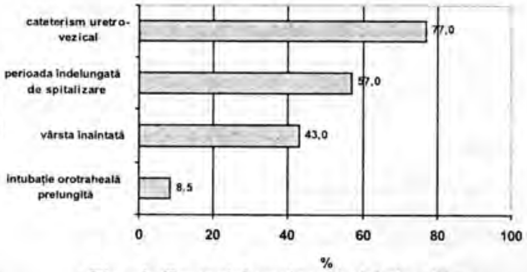


Fig. 4. Factori favorizanţi ai infecţiilor nosocomiale

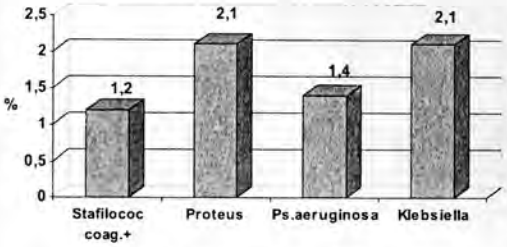


Fig. 5. Indici de pozitivitate

Majoritatea IN sunt infecţii urinare (91,5%). Repartiţia cazurilor pe grupe de vârstă indică o preponderenţă a cazurilor la vârstă înaintată (>65 ani) (fig. 2).

Pacienţii diagnosticaţi cu IN prezintă în proporţie de 42,8% variate comorbidităţi (diabet, neoplasm, afecţiuni cardiace şi pulmonare cronice). Dintre agenţii patogeni incriminaţi în producerea IN, remarcăm cea mai crescută frecvenţă pentru *Pseudomonas aeruginosa* (67,5%) (fig. 3).

Factorii de risc implicaţi în IN au fost : cateterizarea uretro-vezicală, perioada îndelungată de spitalizare, vârsta înaintată, intubaţia oro-traheală prelungită (fig. 4).

Tulpinile de *Pseudomonas aeruginosa* izolate de la bolnavii cu IN au în proporţie de 60% un spectru de sensibilitate la antibiotice redus şi, mai ales, la asocieri ale penicilinelor cu beta lactamaze.

Monitorizarea izolărilor la nivelul secţiilor spitalului a unor germeni cu potenţial nosocomial crescut (*Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus*, *Klebsiella*, *stafilococ coagulazo-pozitiv*) şi a rezistenţei acestora la antibiotice evidenţiază următoarele aspecte :

- indicele de pozitivitate pentru germenii mai sus amintiţi din totalul investigaţiilor bacteriologice evidenţiază pre-

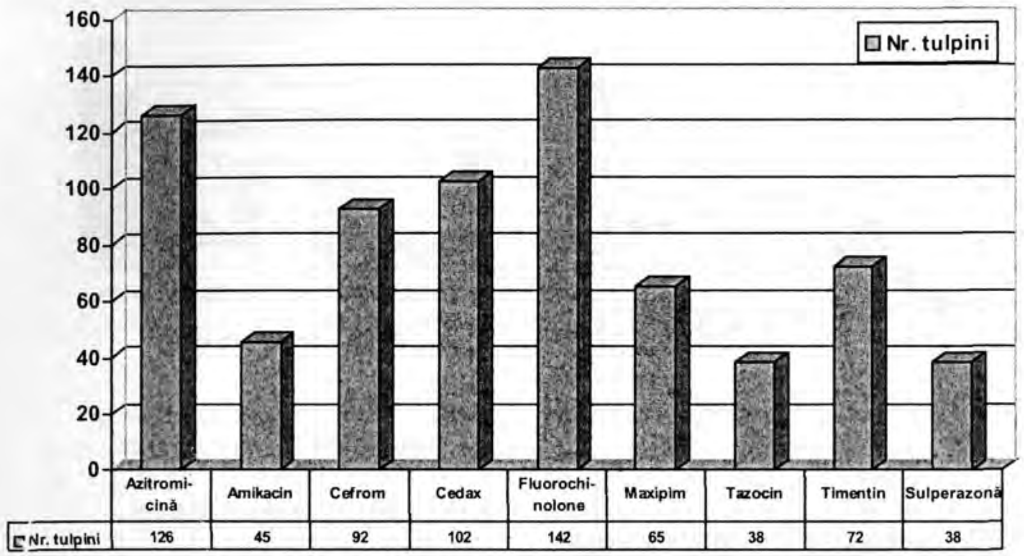


Fig. 6. Rezistența la antibiotice a tulpinilor de *Pseudomonas aeruginosa*

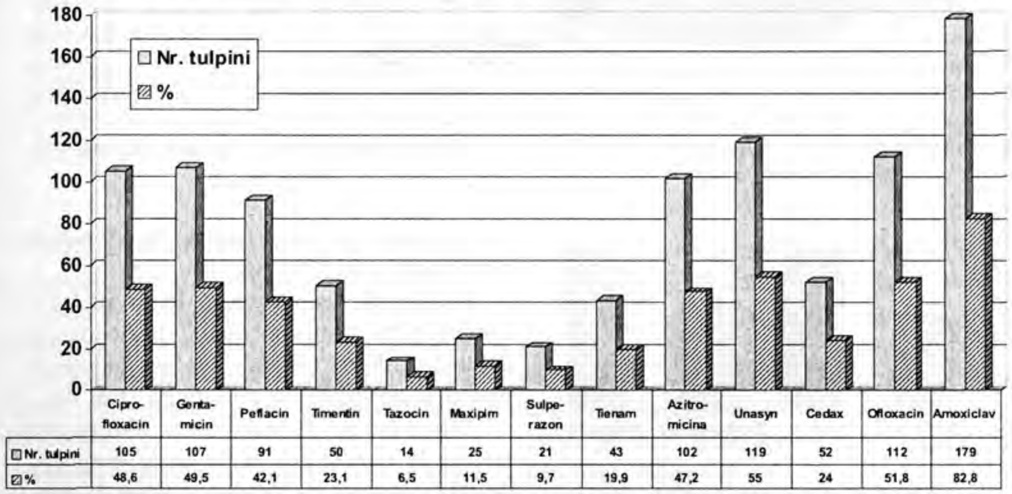


Fig. 7. Rezistența la antibiotice a tulpinilor de *Proteus spp.*

ponderența tulpinilor de *Proteus* și *Klebsiella* (fig. 5).

- *Pseudomonas aeruginosa* a fost izolat în 77% din prelevatele de urină investigate. Sensibilitatea la antibiotice a 161 tulpini testate prin metoda difuzimetrică a fost variată, remarcându-se rezistența crescută la fluorochinolone și cefalosporine de generația a III-a (fig. 6).
- la tulpinile de *Proteus* și *Klebsiella* izolate în majoritatea cazurilor din prelevatele de urină s-a remarcat rezistența crescută la Amoxiclav (82,8%) și respectiv Ciprofloxacin (57,7%) (fig.7, 8).
- stafilococul coagulazo-pozitiv, izolat în proporții aproximativ egale din situsurile de cateter și exsudat nasofaringian, are o rezistență la oxacilină de 15,6%.

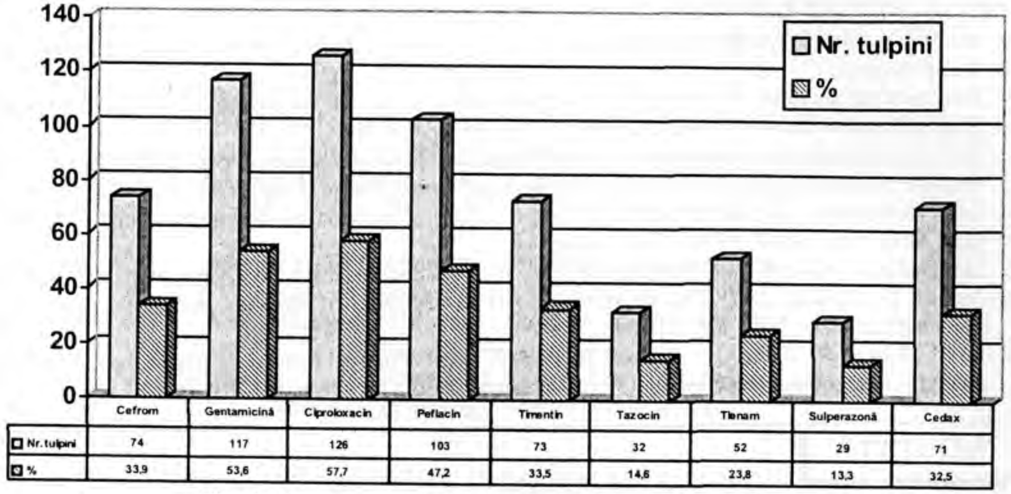


Fig. 8. Rezistența la antibiotice a tulpinilor de *Klebsiella spp.*

DISCUȚII

Incidența generală a IN în spitalul "C.I. Parhon" din Iași de sub 1% este mult redusă față de datele din literatură. Studii efectuate în diverse spitale indică o incidență situată între 1,47%-7,5% (2) în spitale din Belgia, 7,5-12,5% în spitale din Franța (3,4) și 13,7% în România (5). Această incidență scăzută poate fi explicată prin subdeclararea cazurilor de către medicii practicieni. În studiile efectuate în spitale universitare din Iași, în a căror structură funcționează secții cu risc crescut pentru IN (chirurgie toracică, ATI), incidența cazurilor în anul 2003 a fost de 13,9 la 100 de intervenții (pleurotomii) (5).

Rezultatele studiului coincid cu literatura în privința ponderii mai mari a infecțiilor urinare, care reprezintă cea mai frecventă infecție nosocomială (1), posibil datorate și specificului îngrijirilor medicale din spital.

În ceea ce privește etiologia IN urinare, *Pseudomonas aeruginosa* ocupă primul loc. Rezistența la antibiotice a acestor tulpini este superioară (4) rezultatelor altor studii pentru fluorochinolone (55,5%) și inferioară (7) pentru carbapeneme (imipenem) (25,5%). Date similare sunt raportate pentru tulpinile de *Pseudomonas aeruginosa* izolate din lichidul pleural și provenite de la cazurile de IN postoperatorie de organ (postpleurotomie), la care rezistența la fluorochinolone a fost de 92%, la ticarcilina + acid clavulanic (Timentin) de 49,4% și cefalosporine de generația a III-a (Cefpirom) de 52,2% (6). Tulpinile păstrează o sensibilitate bună la sulperazonă, în ciuda faptului că antibioticul este introdus și folosit intensiv de mai bine de 1 an în terapia infecțiilor urinare cu piocianic, în special, și bacterii gram negative, în general.

CONCLUZII

Sistemul de supraveghere a IN necesită îmbunătățiri, în special în ceea ce privește conștientizarea declarării IN de către medicii practicieni.

Se impune monitorizarea atentă a factorilor favorizanți în vederea luării de măsuri pentru neutralizarea acestora și prevenirea apariției unor episoade epidemice.

În vederea preîntâmpinării creșterii rezistenței la antibiotice și selectării de tulpini multirezistente se recomandă respectarea protocoalelor de antibioprofilaxie și antibioterapie de către toți clinicienii.

BIBLIOGRAFIE

1. *** Ordinul MS 994/2004 privind Norme de supraveghere şi control al infecţiilor nosocomiale în unităţi sanitare.
2. Rouveaux O, Mertens R, Dupont Z: Surgical wound infection surveillance: results from the Belgian hospital network. *Acta Chir Belg* 1996; 96 (1): 3-10.
3. Suetens C, Leens E, Versporten A et al. Surveillance des infections nosocomiales aux soins intensifs. Resulats nationaux 1997-2004. *Scientific Institute of Public Health* 2002; D 2002/2 505/16.
4. Vincent JL, Bihari DJ, Sater PM et al. The prevalence of nosocomial infections in intensive care units in Europe. *JAMA* 1995; 274: 639-644.
5. Mihalache D, Azoicăi D, Mihalache CC. *Infecţii nosocomiale*. Iaşi: Ed. „Gr.T. Popa", 2004.
6. Azoicai D, Manciuc DC. *Ghid de antibioterapie pentru practica medicală în Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie*. Iaşi: Ed. EditDan, 2004.
7. Dan L, Zicker M, Grecu D et al. Evaluarea sensibilităţii la meropinem a unor tulpini bacteriene cu potenţial nosocomial. *Bact Virus Parazit Epidemiol* 2002; 48 (2-3): 99-107.

NOUTĂŢI

ERADICAREA RUJEOLEI - O REALITATE?

Până la sfârşitul anilor '80, cele mai multe ţări includeau în programele de vaccinare sistematică şi vaccinarea anti-rujeolă. Astăzi, în lume, încă mai mor prin complicaţii ale rujeolei, anual, în jur de 800.000 de copii, jumătate dintre aceştia în Africa. Eradicarea rujeolei se pare că va contribui substanţial la reducerea mortalităţii infantile. Eradicarea (la nivel mondial) este posibilă cu ajutorul unor programe adaptate pentru fiecare arie geografică în parte. Chiar dacă eradicarea rujeolei nu va fi urmată de renunţarea imediată la vaccinare, este totuşi o investiţie bună, care va permite evitarea izbucnirilor epidemice însemnând uriaşe costuri umane (aproape 1 milion decese/anual în populaţia infantilă) şi financiare (îngrijirea pacienţilor cu panencefalită sclerozantă subacută - PESS). O lume fără rujeolă până în 2015 pare acum mai mult decât o speranţă, dar poate fi o realitate (DeQuadros CA. Can measles be eradicated globally? *Bull WHO* 2004; 82: 134-138).

Mihaela Trifan

TALIA ŞI RISCUL DE CANCER MAMAR

Mecanismul prin care este explicată această asociere este complex, legat de faptul că talia la adult este pozitiv corelată cu vârsta menarhei şi cu riscul de cancer mamar. Cercetători de la Universitatea din Londra au iniţiat un studiu prospectiv, desfăşurat pe o cohortă de 2547 de femei, urmărite de la naştere (în anul 1946) până în 1999, la care s-a examinat riscul de cancer mamar, în corelaţie cu creşterea şi dezvoltarea în perioada copilăriei. S-a constatat că persoanele suferinde de cancer mamar au avut în copilărie o constituţie „înaltă şi slabă", comparativ cu media. Factorii predictivi pentru riscul de cancer mamar au fost viteza de creştere în înălţime la vârsta de 4-7 ani (pentru o creştere cu o singură deviaţie standard, odds ratio (OR) = 1,54, interval de încredere 95%: 1,13; 2,09) şi la vârsta de 11-15 ani (OR = 1,29, interval de încredere 95%: 0.97, 1.71), indicele de masă corporală la vârsta de 2-4 ani (OR = 0.63, interval de încredere 95%: 0,48; 0,83). Efectele acestor variabile au fost observate mai ales la femeile cu menarhă precoce (înainte de vârsta de 12,5 ani). Aceste constatări sugerează că femeile care s-au dezvoltat mai repede în copilărie şi au atins talia adultă înainte de apariţia menarhei au un risc crescut pentru cancer mamar (DeStavola BL, DosSantos Silva I, McCormack V et al. Childhood growth and breast cancer. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 671-682).

Alina Manole

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 1

MEDICINĂ PREVENTIVĂ - LABORATOR **ARTICOLE ORIGINALE**

CERCETĂRI EPIDEMIOLOGICE ŞI CLINICE ASUPRA CAZURILOR DE ARTROZĂ RAPORTATE ÎN JUDEŢUL BRĂILA ÎN PERIOADA 1994-2003

Viorica Lefter[1], Alina Manole[2], Maria-Liliana Iliescu[3]
1 Staţiunea balneoclimaterică "Lacu-Sărat" Brăila
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
2 Disciplina de Asistenţa Primară a Stării de Sănătate şi Epidemiologie
3 Disciplina de Sănătate Publică şi Management

EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL RESEARCH ON ARTHROSIS AND OTHER RHEUMATISMAL DISEASES RECORDED IN BRĂILA DISTRICT, BETWEEN 1994-2003 (Abstract): Authors present the results of the epidemiological and clinical research carried out in Brăila district, between 1994-2003. They revealed that arthrosis recorded 113.4-254.9$\%_{000}$ annualy, involving over 1/3 out of the health care request in patients over 70 years old. Medical and economical implications were assessed by the analysis of annual evolution of patients' consultations, hospitalizations, discharges and temporary work incapacity days for osteoarticular diseases, in general, and arthroses, in particular. **Key words**: ARTHROSIS, EPIDEMIOLOGY, TEMPORARY WORK INCAPACITY DAYS

Atât la nivel naţional, cât şi internaţional, artroza este considerată o maladie cu importante implicaţii medicale şi socio-economice, situându-se între problemele majore de sănătate populaţională (1,2,3,4,5).

Se apreciază că artrozele sunt depistate şi raportate incomplet şi, uneori, chiar eronat la nivelul asistenţei primare, fiind incluse în diverse categorii de afecţiuni, deşi acestea sunt recunoscute a determina invalidităţi grave, cu frecvenţa ridicată a incapacităţii de muncă, constituind o cauză importantă a pierderilor economice (6,7,8,9).

În studiul nostru ne-am propus să realizăm o estimare a prevalenţei şi implicaţiilor medicale şi socioeconomice a cazurilor de artroză şi alte afecţiuni osteoarticulare comparativ, la nivel naţional şi în judeţul Brăila.

MATERIAL ŞI METODE

În studiul nostru, am utilizat informaţiile proprii şi cele obţinute din rapoartele oficiale ale Direcţiei de Sănătate Publică, Anuarul Statistic al Ministerului Sănătăţii şi datele care au rezultat din analiza foilor de observaţie, a fişelor şi registrelor de consultaţie a serviciilor din ambulator şi cabinetul nr. 3 din staţiunea Lacu-Sărat. Pentru prelucrarea şi interpretarea informaţiilor acumulate am folosit metode epidemiologice, statistico-matematice şi cele computerizate.

REZULTATE

Distribuţia anuală, la 100.000 locuitori, a cazurilor de artroză înregistrate cu ocazia consultaţiilor de specialitate, a evidenţiat o prevalenţă variabilă, cu valori mai reduse în 1999 şi 2000 (113,4$\%_{000}$) şi crescute în 1995 (254,9$\%_{000}$) şi 1996 (218,4$\%_{000}$), pentru ca în toţi anii luaţi în studiu să depăşească 100 cazuri la 100.000 locuitori (fig. 1).

Prevalenţa anuală a bolnavilor cu afec-

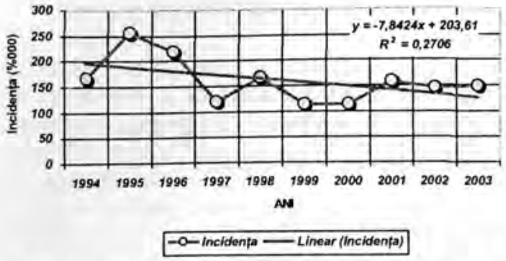


Fig. 1. Evoluţia anuală a cazurilor de artroză raportate în judeţul Brăila, în perioada 1994-2003

ţiuni osteomusculare externaţi, luaţi în studiu pe durata a 10 ani, a avut variaţii de la 3,3 la 5,8%, în majoritatea anilor, cea ce reprezintă peste 5% din total externaţi şi peste $9\%_0$.

Evoluţia anuală a solicitărilor pentru consultaţii şi internări pentru bolile osteoarticulare, înregistrate în judeţul Brăila. Pentru aceeaşi perioadă, numărul *consultaţiilor* pentru afecţiuni osteoarticulare, între care artroza a avut o pondere deosebită, a variat de la 8,2 la 1000 locuitori în 1996, la 12,3 în 1994, iar în toţi ceilalţi ani, valorile nu au depăşit $9,2\%_0$.

În ceea ce priveşte *spitalizările* pentru bolile osteoarticulare, la nivelul judeţului, în cei 10 ani de evaluări, acestea au înregistrat valori care au variat de la 64,8 în 1994 la 87,5 în 2002, pentru ca în restul anilor să oscileze între 70 şi 80 la 1000 locuitori.

Evaluări epidemiologice comparative între prevalenţa cazurilor de artroză şi alte 6 categorii de afecţiuni reumatismale. Pentru a evidenţia ponderea ridicată a artrozei între celelalte afecţiuni reumatismale, am analizat datele din perioada 1994-2003 pentru judeţul Brăila. Astfel, am constatat că diverse artropatii cronice, altele decât artroza; spondilopatiile, dorsopatiile (discopatii, sciatică, lumbago, radiculite); poliartropatiile inflamatorii; artropatiile de cauză infecţioasă şi reumatismul articular acut au determinat, anual, un număr de cazuri care a variat între 9267 în 1999 şi 14.749 în 1996.

Din totalul cazurilor raportate anual pentru cele 6 categorii de afecţiuni reumatismale, artroza a înregistrat aproximativ 1/3, cu variaţii între 22,1% în anul 2003 şi 32,3% în 1996.

Dintre celelalte 6 categorii de afecţiuni reumatismale, proporţiile cele mai ridicate, din total, le-au înregistrat dorsopatiile (discopatii, sciatică, lumbago, radiculite), cu variaţii anuale de la 37,9% în 1996, la 54,4% în 2003 ($p < 0,05$), diferenţă semnificativă indiferent de anul luat în studiu. Acest grup de afecţiuni este urmat ca prevalenţă, de spondilopatii, cu variaţii anuale între 18,3% în 2003 şi 26,8% în 1995.

Rezultatele acestor evaluări atrag atenţia asupra importanţei deosebite, pentru sănătatea populaţională, a valorilor ridicate ale prevalenţei celor 6 grupuri de afecţiuni reumatismale şi, comparativ, a artrozei. Aspecte similare sunt prezentate şi în cercetările altor autori (1,2,10).

DISCUŢII

Luând în consideraţie prevalenţa la 100 de anchetaţi pentru artroze şi alte trei grupuri de afecţiuni osteoarticulare, realizată la nivel naţional s-a constatat că, din totalul bolilor reumatice, în 1989 (11,56%) şi în 1997 (12,97%), artrozele au fost înregistrate la 4,46 şi, respectiv, 4,52%, valori apropiate de grupul incluzând spondilita, spondiloza şi discopatiile (5,29 şi, respectiv, 6,34%) dar semnificativ mai crescute faţă de anchetaţii cu lombalgie (0,70 şi 0,94%) sau cu boală sciatică vertebrală (0,46 şi 0,86%) ($p<0,05$).

Anchetele clinico-epidemiologice realizate la nivel naţional, în anii 1989 şi 1997, au estimat şi numărul de cazuri de artroză, de 786.000, pentru 1989 şi 819.000, pentru 1997 (11). La aceste cifre se adaugă şi cazurile asimptomatice, incipiente, în cele două etape de cercetare, care se apreciază a fi de peste 20%. Rezultă, astfel, importanţa medicală şi socio-economică a bolilor reumatismale în general şi a artrozelor, în special (7,8).

Şi analiza cazurilor de boli ale sistemului osteoarticular externate a oferit informaţii asupra ponderii acestei patologii în contextul general al îngrijirii bolnavilor, a implicaţiilor psihoemoţionale şi economice.

Rezultatele obţinute în cercetările clinico-epidemiologice din judeţul Brăila pun în discuţie mulţi factori socio-economici, biologici şi naturali care, cel puţin în parte, au căpătat caracter nesanogen, exprimând modificările intensive care au avut loc în ecosistemul uman global. Date similare au publicat, în lucrările lor, şi alţi cercetători (6,8,12).

Pierderile economice reflectate în *numărul zilelor de concediu medical* şi evaluate la nivel naţional şi zonal au crescut semnificativ ($p=0,05$), îndeosebi, în ultimul deceniu. Astfel, în România, valorile au depăşit 10% din total, ajungând la 20,6% în 2003. Zilele de concediu medical se constituie într-un indicator fidel pentru a evidenţia modificările cu impact nesanogen, care au avut loc în viaţa şi comportamentul individului şi comunităţii (3,10).

În cazul nostru, dacă pentru consultaţii variaţiile anuale au fost reduse, spitalizările au înregistrat creşteri semnificative în ultimii 4 ani ai decadei, situaţie care se poate explica prin extinderea asistenţei în staţiunea Lacu-Sărat, aflată în apropierea municipiului Brăila şi, în general, pentru aproape toate localităţile judeţului.

Numărul total de spitalizări pentru afecţiuni osteoarticulare, în judeţul Brăila, în perioada 1994-2003, a înregistrat valori cu variaţii între 791 în 1994 şi 1229 şi anul 2003. Este o creştere semnificativă ($p<0,05$) an de an, a numărului de bolnavi spitalizaţi, care poate fi pusă pe seama ridicării nivelului educaţional, îmbunătăţirii calităţii asistenţei prevenţionale, terapeutice şi de recuperare, în diverse unităţi medicale, inclusiv în staţiunea Lacu-Sărat.

Preocupările pentru eficientizarea asistenţei de specialitate în ambulator şi în staţionare explică faptul că durata medie de spitalizare pentru afecţiunile osteoarticulare (număr zile / 1000 de cazuri spitalizate) a scăzut de la peste 11 în anii 1994, 1995, 1996, la 8,2 şi chiar 7 zile în 2002 şi, respectiv, 2003 ($p=0,05$). Aceste date reflectă rezultate favorabile atât din punct de vedere medical, cât şi în ceea ce priveşte reducerea costurilor pentru asistenţa bolnavilor cu afecţiuni osteoarticulare, inclusiv artroză.

Diferenţele anuale ale prevalenţei cazurilor reprezentând variate afecţiuni reumatismale sunt dificil de explicat pentru că este posibil să intervină atât factori subiectivi (nivel educaţional, toleranţă, ignorare a bolii etc.), cât şi obiectivi (dificultăţi socio-economice, accesabilitate la serviciile de specialitate).

CONCLUZII

Artrozele şi celelalte afecţiuni cronice reumatismale constituie o grea povară pentru sănătatea şi condiţiile socio-economice ale populaţiilor de pe toate meridianele.

Cercetările epidemiologice şi clinice efectuate în judeţul Brăila, în perioada 1994-2003, privind cazurile de artroză şi alte afecţiuni reumatismale cronice, au inclus şi evaluări comparative între situaţia de la nivel naţional şi cea din judeţul Brăila.

Implicaţiile medicale şi economice au fost evaluate prin analiza evoluţiei anuale a consultaţiilor, spitalizărilor, externărilor, a zilelor de incapacitate temporară de muncă, pentru bolile osteoarticulare, în general, şi pentru artroze, în special.

Toate rezultatele obţinute pot constitui elemente de orientare pentru eficientizarea programelor de prevenţie, terapie şi recuperare a bolnavilor cu artroză sau alte afecţiuni osteoarticulare cronice.

BIBLIOGRAFIE

1. Birchfield PC. Osteoarthritis overview. Geriatric Nurs 2001 ; 22 (3) : 124-130.
2. Hary S. *Artroza*. Bucureşti : Ed. Corint, 2003.
3. Ivan A, Nuţescu O. Epidemiologia bolilor reumatismate cronice. In : Ivan A, Ionescu Tr, Teodorovici Gr editors. *Epidemiologia bolilor netransmisibile*. Bucureşti : Ed. Medicală, 1981, 494-517.
4. *** CDC. Impact of arthritis and other rheumatic conditions on the health-care system. *MMWR* 1999, 48 (17) : 349-353.
5. Felson DT. Epidemiology of osteoarthritis. In : Brandt KD, Doherty M, Lohmander LS editors. *Osteoarthritis*. Oxford : Oxford Univ Press, 1998, 13-22.
6. Boloşiu HD, Fichera RC. *10 teme de reumatologie*. Cluj-Napoca : Ed. Medicală Universitară, 2003, 189-220.
7. Harrold LR, Yood RA, Straus W et al. Challenges of estimating health service utilization for osteoarthritis patients on a population level. *J Rheumatol* 2002 ; 29 (9) : 1931-1936.
8. March LM, Bachmeier CJ. Economics of osteoarthritis : a global perspective. *Baillieres Clin Rheumatol* 1997 ; 11 (4) : 817-834.
9. Gillette JA, Tarricone R. Economic evaluation of osteoarthritis treatment in Europe. Expert Opin Pharmacother 2003 ; 4 (3) : 327-341.
10. Altman RD, Lazada CJ. Practic guide in the management of osteoarthritis. *Osteoarthrit Cartil* 1998 ; suppl. 6 : 22-24.
11. *** *Anuar de Statistică Sanitară*. Centrul de Statistică Sanitară şi Documentare Medicală, MSF, Bucureşti, 2003.
12. Leigh JP, Seavey W, Leistikow B. Estimating the costs of job related arthritis. *J Rheumatol* 2001 ; 28 (7) : 1647-1654.

NOUTĂŢI

FORMULELE HIPOALERGENICE - CÂND, CUI ŞI CÂT TIMP DUPĂ 15 ANI CUNOAŞTEM INDICAŢIILE EXACTE

Formulele hipoalergenice se obţin prin hidroliza enzimatică a diferitelor surse de proteine cum ar fi cazeina bovină şi soia sau se bazează pe mixturi de aminoacizi. Produsele au fost clasificate în funcţie de gradul de hidroliză a proteinelor în „parţial" şi „extensiv" hidrolizate. Proprietăţile produsului pot fi caracterizate prin tehnici biochimice, iar reducerea alergenicităţii poate fi cercetată prin metode imunologice in vitro şi teste cutanate sau de provocare in vivo. Testele in vitro nu prezic efectele alergenice la om. Numai mixturile pure de aminoacizi sunt considerate non-alergenice. În prezent, potenţialul unui produs în tratamentul şi prevenirea alergiei alimentare poate fi determinat numai prin trialuri clinice. Se recomandă ca un produs dietetic pentru tratamentul alergiei la proteinele laptelui de vacă la sugari să fie tolerat de cel puţin 90% dintre sugarii cu boală documentată. Unele produse extensiv hidrolizate sau pe bază de aminoacizi respectă acest criteriu. Nou-născuţii proveniţi din familii cu risc crescut vor primi produse hipoalergenice de la naştere dacă necesită suplimentare în primele 4-6 luni de viaţă. Ei trebuie dispensarizaţi cel puţin 18 luni şi investigaţi dacă apar simptome. Sugarii alimentaţi cu formule pentru prevenirea alergiei au o prevalenţă semnificativ mai mică a alergiei comparativ cu cei alimentaţi cu formule standard cu lapte de vacă. Alimentarea sugarilor cu risc crescut cu formule hipoalergenice şi excluderea alimentelor solide în primele 4-6 luni de viaţă reduc incidenţa alergiei la proteinele laptelui da vacă şi a dermatitei atopice (Host A, Halken S. Hypoallergenic formulas-when, to whom and how long : after more than 15 years we know the right indication ! *Allergy* 2004 ; 59, Suppl 78 : 45-52).

Dana Anton

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 1

PARTICULARITĂŢILE ALIMENTAŢIEI ELEVILOR DIN MEDIUL RURAL ÎN ZONA MOLDOVEI

Adriana Albu[1], L.L. Indrei[2], Viorica Gavăt[1], F.D. Petrariu[1], M. Albu[3]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Igienă
Facultatea de Medicină Dentară
2 Disciplina de Igienă şi Igiena Alimentaţiei
3 Cabinet Medical Individual Dumeşti

ASPECTS OF SCHOOLCHILDREN FOOD INTAKE IN MOLDOVA RURAL AREAS (Abstract) : 149 schoolchildren, 14-15 years old, from 4 rural communities pending on 4 different Moldova counties have been intestigated using the one day questionare technique. From the entire studied group, only 7.4% are do not eat breakfast before attending school. 35.5% of the schoolchildren consider their sugar intake to be excessive, without taking into account the sugar major role in nervous cell function. The average daily intake for fresh fruits, vegetables and milk is in most cases adequate, but significant differences are present between the communities, related with the socio-economic status of the families and, also, with nutritional. **Key words** : NUTRITION, RURAL AREAS, DIETARY SURVEY

În perioada copilăriei, organismul trece prin modificări cantitative (creştere) şi calitative (dezvoltare). Aceste modificări cantitative şi calitative pot fi influenţate de acţiunea unor factori endogeni sau exogeni, alimentaţia jucând unul din cele mai importante roluri (1).

Alimentaţia elevilor va fi influenţată de statusul socio-economic, dar şi de unele tradiţii alimentare ale familei. Aspecte tradiţiei sunt foarte puternice în mediul rural şi diferă de la o regiune la alta. Aceste aspecte trebuie cunoscute şi respectate de către medicul de familie şi, din acest motiv, ne-am îndreptat atenţia asupra unor colectivităţi rurale din judeţele Moldovei.

MATERIAL ŞI METODĂ

Am examinat 149 de elevi în vârstă de 14-15 ani din clasa a VIII-a. Investigaţiile s-au realizat în 4 comune din 4 judeţe diferite ale Moldovei, respectiv : comuna Bereşti-Meria (BM) - 31 cazuri - judeţul Galaţi, Rafaila (RA) - 24 cazuri - judeţul Vaslui, Valea Ursului (VU) - 43 cazuri - judeţul Neamţ şi Ştefăneşti (ST) - 51 cazuri - judeţul Botoşani. La aceşti elevi am aplicat un chestionar referitor la alimentaţie cuprinzând 35 de întrebări, la care răspunsurile se obţin prin alegerea unei singure varinate de răspuns (Da/Nu sau 0/1/2/3/4/ de mai multe ori). Am folosit metoda chestionarului doar într-o singură zi în toate cele patru comune în care s-a realizat investigaţia.

Interpretarea rezultatelor s-a făcut prin compararea răspunsurilor date de elevi. Pentru aceasta am folosit criteriul $\chi 2$, ce consemnează reuşita sau eşecul la o probă (2).

REZULTATE

În ziua aplicării chestionarului 7,4% din elevii investigaţi au plecat la şcoală fără să mănânce ceva la micul dejun (fig. 1). Stu-

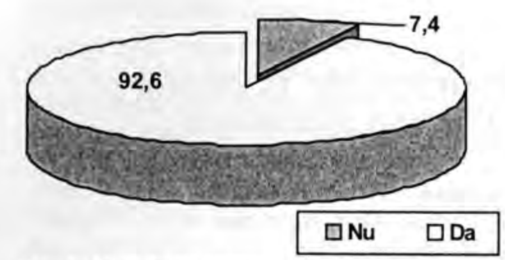


Fig. 1. Distribuţia răspunsurilor la întrebarea „Ai luat micul dejun?"

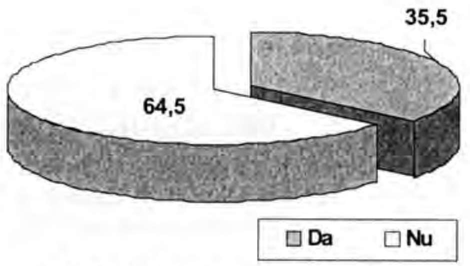


Fig. 2. Consum excesiv de zahăr

TABELUL I

Opiniile elevilor legate de consumul de zahăr

Comuna	Bereşti Meria		Rafaila		Valea Ursului		Ştefăneşti		Total	
Răspuns	**Nr**	**%**	**Nr**	**%**	**Nr**	**%**	**Nr**	**%**	**Nr**	**%**
Da	14	9,4	2	1,3	11	7,4	26	17,4	53	35,5
Nu	17	11,4	22	14,7	32	21,5	25	16,8	96	64,5
Total	31	20,8	24	16	43	28,9	51	34,2	149	100

diul rezultatelor pe colectivităţi pune în evidenţă diferenţe nesemnificative statistic ($p>0,05$).

Consumul de zahăr asigură energia necesară celulei nervoase. La nivelul întregului constatăm faptul că 35,5% din copii care răspund pozitiv apreciază aportul zilnic de zahăr ca fiind mult prea mare (fig. 2). În analiza pe colectivităţi, frecvenţa cea mai mare a răspunsurilor pozitive apare la copii din comuna Ştefăneşti şi la cei din comuna Bereşti Meria (tab. I). Aplicând testul de semnificaţie se constată diferenţe semnificative statistic la un p de 0,01.

Legumele crude sunt consumate zilnic de 96,4% din elevi. Ideal este un consum zilnic de 1-3 prize alimentare, recunoscut de 65,1% din copii. Atrag atenţia 31,6% din elevi care consumă legume de 4 şi chiar mai multe ori pe zi (fig. 3). Consumul echilibrat de legume (1-3 prize/zi) este întâlnit în special în comuna Ştefăneşti şi Bereşti Meria. Aplicând testul de semnificaţie se constată diferenţe semnificative statistic la un p de 0,01.

Frcutele proaspete sunt consumate zilnic de 94% dintre elevi. Ideal este un consum de fructe de 1-3 ori pe zi, element recunoscut de 52,4% dintre elevi. Remarcăm 41,6%cazuri în care consumul de fructe este exagerat (de 4 sau mai multe ori/zi – fig. 4).

Consumul raţional de fructe proaspete (1-3 prize/zi) apare în special la copii din comuna Ştefăneşti şi comuna Bereşti Meria.

Consumul zilnic de lapte este recunoscut de 83,9% din elevi. Se remarcă 10,7% cazuri în care consumul de lapte depăşeşte media, fiind de 4 sau mai multe ori/zi (fig. 5). Consumul adecvat de late apare la copii din comunele Valea Ursului şi Ştefăneşti; tot în aceste comune apar şi cele mai numeroase cazuri de consum crescut de lapte.

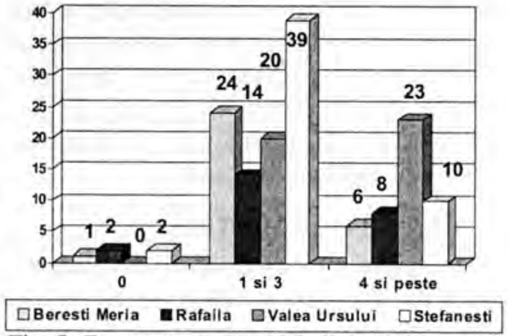


Fig. 3. Frecvenţa consumului zilnic de legume crude

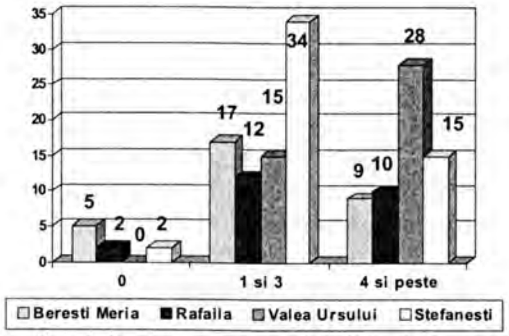


Fig. 4. Frecvenţa consumului zilnic de fructe proaspete

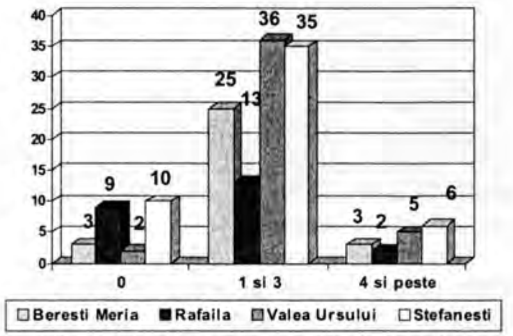


Fig. 5. Frecvenţa consumului zilnic de lapte

TABELUL II

Răspunsurile la întrebările „Îţi pui sare pe mâncare?" şi „Crezi că multă sare îţi face rău?"

Comuna	Bereşti Meria		Rafaila		Valea Ursului		Ştefăneşti		Total	
Răspuns	**Nr**	**%**	**Nr**	**%**	**Nr**	**%**	**Nr**	**%**	**Nr**	**%**
Da Da	7	4,7	9	6,0	26	17,4	34	22,8	76	51,0
Da Nu	21	14,1	9	6,0	10	6,7	12	8,0	52	34,9
Nu Da	2	1,3	5	3,4	6	4,0	5	3,4	18	12,1
Nu Nu	1	0,67	1	0,67	1	0,67	0	0	3	2,0
Total	31		24		43		51		149	100

Aplicând testul de semnificaţie se constată diferenţe semnificative statistic la un p de 0,05.

Copii preferă alimente sărate şi condimentate, astfel că 77,9% dintre aceştia recunosc că îşi adaugă sare pe mâncare, deşi ştiu că excesul de sare este dăunător (72,5%). În continuare vom prezenta legătura dintre răspunsurile la cele două întrebări legate de consumul de sare: Pui sare pe mâncare? şi Excesul de sare este dăunător? (tab. II).

Majoritatea elevilor (51%) îşi pun sare pe mâncare, deşi ştiu că excesul de sare poate avea efecte negative asupra sănătăţii. Există elevi care nu-şi pun sare pe mâncare, deşi consideră că excesul de sare nu aravea efecte negative (2%). Pentru 12,1% din elevi răspunsurile sunt corelate, adică elevii nu-şi pun sare pe mâncare deoarece excesul are efecte negative. Remarcăm faptul că 34,9% dintre elevi îşi pun sare pe mâncare deoarece consideră că excesul de sare nu le face rău; în această categorie de răspunsuri se remarcă elevii din comuna Bereşti Meria şi cei din comuna Ştefăneşti. Aplicând testul de semnificaţie $\chi 2$ constatăm diferenţe semnificative statistic la un p de 0,01.

DISCUŢII

Conform Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii, îngrijirile primare de sănătate realizate la nivel comunitar cuprind următoarele elemente: educaţia referitoare la problemele de sănătate, promovarea unei alimentaţii corecte, aprovizionarea corespunzătoare cu apă potabilă, îngrijirea mamei şi a copilului, imunizarea împotriva bolilor infecţioase, prevenirea bolilor endemice, tratamentul adecvat al afecţiunilor şi asigurarea cu medicamente de bază (1,2,3).

Alimentaţia copiilor, mai ales a celor din mediul rural, reprezintă o problemă de bază a îngrijirilor primare de sănătate. În acest sens am fost interesaţi să cunoaştem situaţia din câteva comune din diferite judeţe ale Moldovei şi să realizăm o paralelă între rezultatele obţinute.

Activitatea şcolară este deosebit de solicitantă pentru elevi, necesitând un consum crescut de energie, precum şi un aport echilibrat de principii nutritive. În condiţiile în care elevii pleacă la şcoală fără a-şi lua micul dejun, necesarul energetic al organismului este asigurat din depozite, existând riscul apariţiei subnutriţiei în condiţiile în care aportul alimentar este scăzut, iar solicitările cerscute (4).

Glucidele asigură aportul energetic strict necesar celulei nervoase, intens solicitată în activitatea şcolară (4). Din acest motiv cele 35,5% răspunsuri pozitive la întrebarea „Consumi prea mult zahăr?" reprezintă, pentru specialişti, un semnal de alarmă în ceea ce priveşte informaţiile elevilor referitoare la necesităţile nutriţionale ale organismului. Este surprinzător faptul că între cele patru colectivităţi investigate există diferenţe semnificative statistic în ceea ce priveşte răspunsurile, ceea ce sugerează faptul că, deşi este vorba de o zonă geografică destul de redusă (Moldova), obiceiurile alimentare şi informaţiile populaţiei privind alimentaţia echilibrată sunt foarte diferite.

Consumul de legume crude şi fructe proaspete asigură aportul de vitamină C, necesară în special organismelor în perioada de creştere (5), din acest motiv recomandându-se un aport mediu de 1-3 prize/zi. Din păcate apar copii care nu consumă zilnic legume (3,4%) sau fructe proaspete (6%). Aceste răspunsuri sunt cu atât mai surprinzătoare cu cât sunt întâlnite în mediul rural, unde fiecare familie are o grădină pe lângă casă. O explicaţie ar putea fi comercializarea acestor produse alimentare pentru obţinerea de bani. La polul opus se situează elevii care consumă cantităţi mai mari de legume (31,6%) şi fructe (41,6%); nici acest context nu este favorabil, deoarece excesul de aport în cazul legumelor şi fructelor se poate însoţi de un deficit în cazul altor grupe de alimente. Analizînd răspunsurile pe colectivităţi se costată că avem de a face cu un consum echilibrat de legume şi fructe în special în comunele Ştefăneşti (BT) şi Bereşti Meria (GL). Rezultatul este explicabil pentru judeţul Galaţi, unde există o dezvoltare recunosctă a grădinăritului, dar puţin surprinzător pentru judeţul Botoşani. Diferenţele constate sunt semnificative statistic, atît pentru consumul de legume, cât şi pentru cel de fructe proaspete.

Un alt aspect surprinzător reieşit în urma analizei răspunsurilor este cel legat de consumul de lapte. La prima vedere, acest consum nu ar trebui să pună nici o problemă, deoarece studiul a fost realizat în mediul rural. În realitate, remarcăm 16,1% elevi care nu consumă zilnic lapte şi, în acest context, considerăm ca aplicare programului "laptele şi cornul" în mediul rural nu este o utopie. În majoritatea cazurilor (73,2%) consumul de lapte este echilibrat (1-3 prize/zi), dar se remarcă şi faptul că 10,7% dintre copii au un consum crescut. Acesta nu ridică însă nici o problemă, deoarece laptele este un aliment cu valoare nutritivă mare, dar care asigură un aport caloric modest (50 cal/100 ml lapte). Deşi toate cele patru colectivităţi sunt în mediul rural, se constată diferenţe semnificative statistic în ceea ce priveşte consumul de lapte. Ca şi în cazul legumelor şi fructelor, o posibilă explicaţie este situaţia economică a familiilor, care impune comercializarea laptelui şi a produselor lactate în detrimentul consumului.

Un ultim aspect luat în studiu a fost cel legat de consumul de sare. În tradiţia aportului alimentar la noi în ţară există obiceiul utilizării de alimente sărate şi condimentate. Chiar dacă elevii ştiu că acest obicei nu este sănătos, ei nu renunţă prea uşor la el, deoarece alimentele sărate şi condimentate sunt plăcute din punct de vedere gustativ. La aceasta se adaugă şi obiceiurile alimentare deprinse în familie; totuşi se constată diferenţe semnificative statistic legate şi de acest comportament alimentar care evidenţiază, o dată în plus, specificul local al aportului alimentar.

CONCLUZII

Studiul alimentaţiei la nivel comunitar este foarte important, făcând parte din strategia Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii de asigurare a îngrijirilor primare de sănătate.

Studiile comparative permit evidenţierea specificului local al aportului alimentar, element esenţial pentru realizarea unor programe coerente de sănătate publică.

BIBLIOGRAFIE

1. Whaley L, Wong D. *Nursing Care of Infants and Children*. St. Louis, Washington, Toronto: Mosby Comp, 1987.
2. Enăchescu D, Marcu M. *Sănătate publică şi management sanitar*. Bucureşti: Ed. All, 1997.
3. *** *Santé pour tous: origines et mandat*. Geneva: O.M.S., 1998.
4. Gavăt V, Indrei LL. *Alimentaţia omului sănătos*. Iaşi: Ed. Contact Internaţional, 1995.
5. Rémésy C. Fruits et légumes, un atout majeur puor le maintien de la santé. *Impact Méd Hebdo* 1996; 324 (2): 44-47.

NOUTĂŢI

LEVAMISOLUL ÎN SINDROMUL NEFROTIC CORTICOSENSIBIL AL COPILULUI - PARADISUL PIERDUT?

Printre diferitele medicamente folosite pentru economisirea cortizonului în sindromul nefrotic corticosensibil (SSNS) cu recăderi frecvente şi corticodependent, levamisolul este cel mai puţin toxic şi cel mai ieftin. Totuşi, nu există nici o aprobare a acestei indicaţii şi nici o largă utilizare a acestui medicament în Europa. Acesta se poate explica prin dificultatea de a obţine levamisolul în unele ţări, precum şi lipsa unei evidenţe reale a eficienţei acestuia. Rezultatele sunt limitate la trei trialuri clinice care suferă, toate, de limite metodologice. Prelucrarea statistică a acestor trialuri arată că levamisolul reduce riscul recăderilor în timpul tratamentului (riscul relativ 0.60, 95%, interval de confidenţă 0.45-0.79). Din datele disponibile, nu se poate trage însă nici o concluzie care să confirme efectul de economisire a cortizonului, eficienţa pe termen lung, siguranţa, precum şi posibilele diferenţe de eficacitate între diferitele subgrupe de pacienţi cu SSNS. Confirmarea efectelor favorabile ale levamisolului în reducerea frecvenţei recăderilor şi de economisire a cortizonului printr-un un trial multicentric randomizat, placebo-control, dublu-orb, se va putea promova consensul asupra locului levamisolului în tratamentul SSNS al copilului. Urmărirea va trebui să fie de cel puţin un an pentru a evalua efectul pe termen lung şi efectele secundare. Dacă rezultatele acestui trial clinic vor confirma efectele bernefice ale levamisolului în sindromul nefrotic, acest lucru va putea permite înregistrarea acestuia ca indicaţie precum şi trezirea interesului companiilor de medicamente, altele decât Jansen-Cilag, care, recent, au decis stoparea producţiei de levamisol (Davin JC, Merkus MP. Levamisole in steroid-sensitive nephrotic syndrome of childhood: the lost paradise? *Ped Nephrol* 2005; 20 (1): 10-14).

Mihaela Munteanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 1

IMPORTANŢA TRATAMENTULUI CHIRURGICAL RADICAL ÎN LIPOMATOZA SIMETRICĂ BENIGNĂ

D. Gogălniceanu, Daniela Trandafir, Violeta Trandafir, V.V. Costan
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
Clinica de Chirurgie Orală şi Maxilo-Facială

THE VALUE OF RADICAL SURGICAL TREATMENT IN BENIGN SYMMETRIC LIPOMATOSIS (Abstract) : Benign symmetric lipomatosis (BSL) is a rare proliferative disorder of the adipose tissue, characterized by symmetrical fat deposits, predominantly in the neck and shoulder area, upper back and arms. This study contains the analyse of a lot of ten patients with BSL, which were surgical treated in our department between 1994 - 2004. The followed parameters were : sex, age, heredo-collateral antecedents, associated organic diseases, the motivation of medical addressability, the sites of first lesions, the length of evolution before the admission, methods for diagnosis, number of surgical sessions necessary to extirpation of fat deposits, the results of the periodic follow-up examination. The followed patients with BSL were treated by surgery (extirpation of the cervical fat masses) : one surgical session (8 cases) or two sessions (2 cases). The morphological, functional and psychic results were good . Recurrence at the site of surgery was not detected in any follow-up subjects. The elective treatment in BSL is surgical, by extirpation of the lipomatous masses ; a satisfactory, lasting result can be expected only after the most radical possible extirpation (not only for cosmetic intentions). **Key words** : MADELUNG'S DISEASE, MULTIPLE SYMMETRIC LIPOMATOSIS, BENIGN SYMMETRIC LIPOMATOSIS, SURGICAL TREATMENT IN BSL

Primele consemnări despre lipomatoza simetrică benignă au fost făcute de B.C. Brodie (1846), respectiv Otto W. Madelung (1888) dar, indiscutabil, descrierea clasică a maladiei rămâne ataşată de numele medicilor francezi P.E. Launois şi R. Bensaude, care, în 1898, au publicat un studiu rezultat în urma analizei minuţioase a 65 cazuri. Ujpal şi Nemeth (2001) au investigat literatura medicală internaţională din perioada 1981 - 2000, descoperind 190 publicaţii având ca subiect lipomatoza simetrică Launois- Bensaude, ce reflectă aspectul de maladie (metabolică) rară şi, din păcate, încă puţin cunoscută de mulţi clinicieni (1).

Boala afectează în general bărbaţi între 30- 60 ani, raportul bărbaţi /femei variind între 15/1- 30/1, cea mai largă răspândire fiind în ţările mediteraneene. În antecedente se remarcă frecvent consumul etanolic cronic.

Lipomatoza simetrică multiplă se caracterizează prin prezenţa unor mase adipoase de mari dimensiuni, puţin circumscrise, de consistenţă moale, nedureroase, dezvoltate progresiv în ţesutul subcutanat şi localizate simetric în variate părţi ale corpului (în principal la nivelul regiunii cervicale). Masele lipomatoase au un contur difuz, nu există o capsulă limitantă şi prezintă adesea în evoluţie caracter de infiltrare a planurilor vecine.

Aspectul histologic este de ţesut gras normal iar posibilitatea transformărilor maligne este excepţională. Tizian a semnalat un sarcom intramixoid dezvoltat dintr-o lipomatoză simetrică benignă (2), iar Durand a publicat un caz de liposarcom cu aceeaşi origine adipoasă benignă (3).

Tratamentul de elecţie al bolii este chirurgical, de extirpare a ţesutului lipomatos, cu menţiunea că, aspectul său infiltrativ difuz împiedică uneori îndepărtarea lui completă, făcând ca beneficiile cosmetice şi funcţionale ale actului chirurgical să fie temporare.

Autorii şi-au propus analiza unui lot de 10 pacienţi diagnosticaţi cu lipomatoză simetrică multiplă, în Clinica de Chirurgie O.M.F. Iaşi, în perioada 1994-2004, la care s-au efectuat intervenţii de extirpare (cu intenţie de radicalitate) a maselor lipomatoase, urmărindu-se pe termen lung rezultatele estetice, funcţionale, psihice dar şi potenţialul de recidivă al acestor tumori slab încapsulate.

MATERIAL ŞI METODĂ

În clinica Chirurgie O.M.F. Iaşi, în perioada 1994-2004 au fost internaţi şi trataţi 75 pacienţi cu tumori lipomatoase benigne (23,4% din totalul tumorilor benigne de

TABELUL I
Analiza parametrilor urmăriţi în studiu

PARAMETRU	DETALII	NR.CAZURI
SEX	masculin	10
	feminin	-
VÂRSTĂ	31 - 40 ani	3
	41 - 50 ani	4
	51 - 60 ani	3
ANTECEDENTE HEREDO -COLATERALE	diabet zaharat	2
	obezitate	4
	HTA	5
	gută	1
COMORBIDITĂŢI	diabet zaharat	3
	obezitate	1
	HTA	6
	gută	1
	dislipidemii	4
	neuropatii	2
	steatoză hepatică	7
	etilism cronic	10
MOTIVAŢIA ADRESABILITĂŢII	estetică	8
	tulburări respiratorii	2
DEBUT	cervical	5
	cervical + occipital	2
	cervical + parotidian	1
	cervical + occipital + parotidian	1
	cervical + alte localizări	1
TIPURI CLINICE	1 DONHAUSER	5
	(1 + 2) DONHAUSER	5
DIAGNOSTIC	clinic + bioumoral	8
	clinic + bioumoral + imagistic	2
NR. OPERAŢII	1	8
	2 sau mai multe	2
TRATAMENT	extirpare mase adipoase	5
	+ parotidectomii	2
	+ submaxilectomii	3

părţi moi din aceeaşi perioadă) dintre care 10 pacienţi cu lipomatoză simetrică cervico-facială.

Parametrii urmăriţi au fost: sexul, vârsta, antecedentele heredo-colaterale, tarele organice asociate, motivaţia adresabilităţii, regiunile iniţiale de localizare a maselor adipoase, durata evoluţiei, metodele de diagnosticare, numărul de şedinţe operatorii necesare pentru extirparea depozitelor de grăsime, rezultatele controalelor periodice (tab. I).

Prezentăm în continuare două cazuri clinice din totalul celor 10 urmărite :

1. Pacientul U.I., 49 ani, cu domiciliul în judeţul Neamţ, se internează în clinică în februarie 2004 şi este diagnosticat prin coroborarea datelor clinice, biologice şi imagistice cu :

1. lipomatoză simetrică multiplă cu predominanţă cervicală (fig. 1) ;
2. hipertensiune arterială stadiul II ;
3. hipercolesterolemie ;
4. steatoză hepatică etanolică.

S-a efectuat extirparea maselor lipomatoase submento-submandibular bilateral, cervical anterior şi supraclavicular bilateral, conservându-se integritatea glandelor submandibulare. Masa totală a ţesutului adipos îndepărtat a fost de 1200 g, iar examenul histopatologic a confirmat aspect de ţesut adipos matur normal.

Controalele clinice la 3 respectiv 6 luni postoperator nu au consemnat recidivă locală (2).

2. Pacientul F.P., 59 ani, domiciliat în Oneşti-Bacău, consumator cronic de etanol, s-a internat în clinica noastră în martie 2001 pentru mase de ţesut adipos laterocervicale bilaterale, cervicale anterioare şi posterioare extinse spre regiunea occipitală, maseterină bilateral, deasupra omoplaţilor şi suprasternal, cu dimensiuni gigante, antrenând disfuncţie respiratorie prin compresiune (fig. 3). Însumarea datelor clinice şi paraclinice a concluzionat:

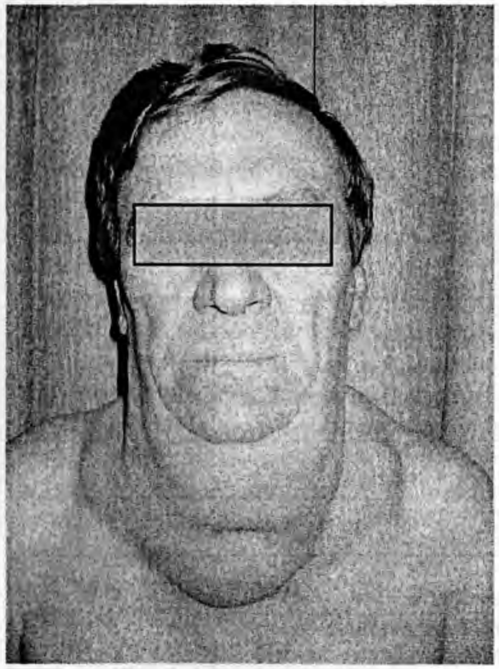


Fig. 1. Aspect preoperator

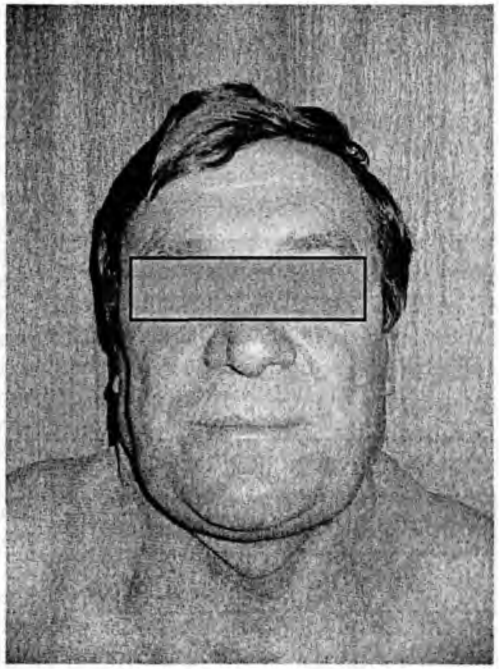


Fig. 2. Aspect postoperator

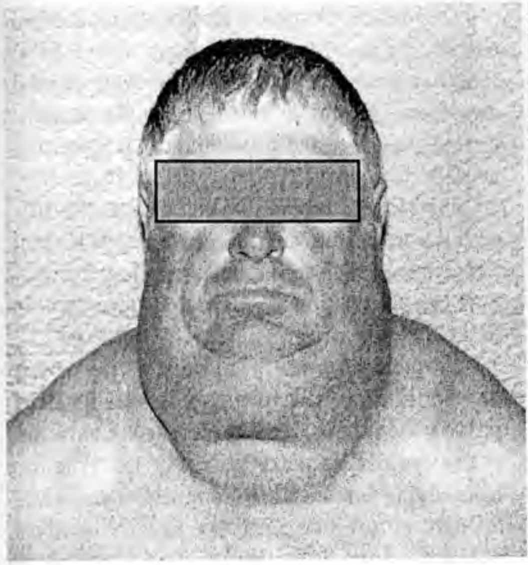


Fig. 3. Aspect preoperator

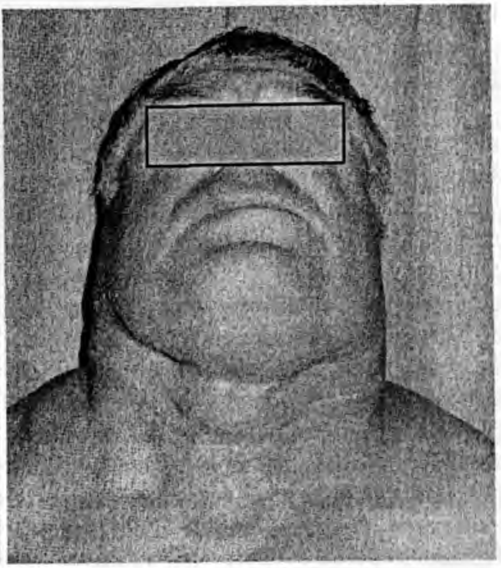


Fig. 4. Aspect postoperator

1. lipomatoză simetrică benignă Launois-Bensaude ;
2. steatoză hepatică etanolică.

Intervenţia chirurgicală de extirpare a maselor lipomatoase submento-submandibular şi laterocervical bilateral, efectuată de asemenea laborios, a inclus de această dată şi submaxilectomia bilaterală (datorită infiltrării glandelor submandibulare cu ţesut adipos).

Evoluţia postoperatorie a fost bună, iar controalele periodice efectuate la 3 luni, 6 luni, 1 an, 2 ani de la intervenţia chirurgicală nu au evidenţiat recidivă locală sau modificarea statusului metabolic (fig. 4).

REZULTATE

Pacienţii cu lipomatoză simetrică multiplă, care au constituit lotul din prezentul studiu, au beneficiat de extirparea largă chirurgicală (operaţii cu intenţie de radicalitate) a maselor adipoase inestetice prezente în segmentul cervical; acest obiectiv s-a realizat într-un timp operator (8 cazuri) sau în două şedinţe (la interval de 2 ani - 2 cazuri).

Controalele clinice şi biologice s-au efectuat postoperator la 3 luni, 6 luni, 1 an şi 3 ani şi au urmărit în principal semne de recidivă locală. Dintre cei 10 pacienţi, 8 s-au prezentat cu conştiinciozitate la toate controalele periodice, permiţând încadrarea la rezultate bune (clinic - fără recidivă la locul intervenţiei, biologic - o ameliorare a valorilor gamaglutamiltranspeptidazei prin scăderea consumului de alcool ; menţionăm că unul dintre aceştia a prezentat o agravare a neuropatiei periferice asociate necesitând tratament adecvat într-un serviciu de reumatologie-balneologie). Despre un caz deţinem doar datele controalelor efectuate la 3 luni şi 6 luni care atestă o evoluţie bună (ulterior pacientul nu s-a mai prezentat la control), iar un caz este în curs de urmărire.

DISCUŢII

În funcţie de localizarea anatomică a maselor adipoase, Donhauser clasifică lipomatoza simetrică multiplă astfel (4) :

- gâtul gras Madelung (depozitele predomină la nivelul regiunii cervicale) = tipul 1 ;
- tipul "pseudoatletic" (exces de ţesut adipos la nivelul umerilor şi pe faţa pos-

terioară a trunchiului) = tipul 2 ;

- tipul ginoid (mase de grăsime la nivelul şoldurilor) = tipul 3.

Etiopatogenia exactă a lipomatozei simetrice multiple rămâne necunoscută. Este incriminată o perturbare a metabolismului lipidic în care un rol esenţial îl joacă un defect al lipolizei catecolamin-induse. Acest fapt este susţinut de Kodish şi Alsevar care au demonstrat că diferite teste de stimulare şi încărcare (GH seric, cortizol , glucagon, insulină) realizează oprirea eliberării de acizi graşi liberi din ţesutul lipomatos ca răspuns la stimulii fiziologici, în ciuda valorilor normale ale hormonilor lipolitici (5). Kodish a afirmat că aceasta se datorează denervării funcţionale a ţesutului adipos bolnav.

Investigaţiile fiziopatologice au relevat perturbări ale metabolismului lipidic la nivel mitocondrial (6) ; la nivelul fibrelor striate roşii din muşchii subiecţilor cu lipomatoză simetrică multiplă s-au evidenţiat acumulări patologice subsarcolemale de mitocondrii, iar testele Southern-Blot au relevat deleţii multiple ale ADN-ului mitocondrial.

Boala Madelung nu este ereditară, deşi au existat cazuri familiale (7).

Alte afecţiuni acompaniază adesea lipomatoza simetrică multiplă : leziuni ale sistemului hipotalamo-hipofizar, boli neuroendocrine, guta, diabetul zaharat, alcoolismul cronic, neuropatii periferice.

Pacienţii HIV 1 pozitivi, care nu au consumat niciodată alcool cu regularitate, au dezvoltat această maladie după câteva luni de tratament cu inhibitori de protează (Indinavir sau Lamivudină). Inhibitorii de protează sunt recunoscuţi că influenţează metabolismul lipidic şi protidic (8,9,10).

Această boală are un tablou clinic foarte caracteristic, fără a fi întotdeauna însoţit de acuze subiective, pacienţii adresându-se consultului medical din raţiuni estetice sau datorită unor dificultăţi legate de vestimentaţie.

Depozitele adipoase pot fi staţionare ani de zile, dar uneori pot creşte rapid (11). Regresiunea spontană apare excepţional, dar dieta efectuată în scopul scăderii ponderale nu este acompaniată de micşorarea acestor leziuni (12).

Testele de laborator nu includ modificări notabile, dar dacă sunt prezente leziuni hepatice, atunci rezultatele testelor funcţionale hepatice joacă un rol important în determinarea prognosticului şi terapiei.

Diagnosticul se stabileşte pe baza datelor clinice. CT, ultrasonografia şi IRM pot fi utile atunci când deformarea cervicală considerabilă cauzată de masa de grăsime împiedică sau întârzie recunoaşterea altor aspecte patologice care pot apărea la nivel cervical.

Cei mai mulţi autori consideră că pentru maladia în discuţie, terapia cea mai potrivită rămâne terapia chirurgicală tradiţională. Un rezultat satisfăcător pe termen lung poate fi aşteptat doar după cea mai radicală (posibilă) extirpare.

Au fost recomandate şi câteva metode conservatoare de tratament (extracte tiroidiene sau hipofizare, vitamine). Cea mai mare speranţă este legată de Salbutamol care interacţionează lipoliza pe calea stimulării adrenergice (13).

Unii autori privesc liposucţiunea ca pe o procedură viabilă în această afecţiune (14,15,16). Tehnica subcutanată închisă poate fi practicată sub anestezie locală, având avantajul de a feri pacienţii (în majoritate alcoolici cronici, cu leziuni hepatice şi modificări neurologice) de stresul anesteziei generale. Folosind liposucţiunea, recidiva poate fi evitată doar dacă extirparea este radicală.

CONCLUZII

Lipomatoza simetrică benignă este o boală metabolică rară, cu depozite de ţesut adipos slab încapsulate, cu o distribuţie particulară, tabloul clinic fiind sugestiv

pentru diagnostic.

Se poate asocia cu alte afecţiuni, existând (în majoritatea cazurilor) în antecedente un consum etanolic cronic şi leziuni hepatice secundare, de care depinde prognosticul bolii.

Tratamentul de elecţie este chirurgical, de extirpare a maselor lipomatoase, subliniindu-se necesitatea intervenţiilor radicale (şi nu doar de cosmetizare) pentru prevenirea recidivelor.

Studiul nostru nu a consemnat recidive locale după extirpările largi ale depozitelor adipoase desfigurante cervicale (uneori fiind necesare extirpările concomitente ale unor structuri infiltrate - parotidectomii, submaxilectomii). Tratamentele (cu viză patogenică sau simptomatice) bolilor asociate sunt necesare dar nu influenţează evoluţia maselor lipomatoase.

BIBLIOGRAFIE

1. Ujpal M, Nemeth Zs, Reichwein. Long-term results following surgical treatment of benign symmetric lipomatosis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2001 ; 30 : 479-483.
2. Tizian C, Berger A, Vykoupil K. Malignant degeneration in Madelung's disease. *Br J Plast Surg* 1983 ; 36 : 187-189.
3. Durand J, Thomine J, Tayrot J, Foucault J. Liposarcome au cours d'une maladie de Launois-Bensaude. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1973 ; 40 : 287-291.
4. Donhauser G, Thomine J, Tayrot J. Benigne symmetrische Lipomatose Launois- Bensaude Typ 3 und Bureau- Barriere- Syndrom. *Hautarzt* 1991 ; 42 : 311-314 .
5. Kodish M, Alsevar R. Benign symmetrical lipomatosis - functional sympathetic denervation of adipose tissue. *Metabolism* 1974 ; 23 : 937-941.
6. Klopstock T. Multiple symmetric lipomatosis in complex 4 and multiple deletions in mitochondrial DNA. *Neurol* 1994 ; 44 : 862-866.
7. Enzi G. Multiple symmetric lipomatosis : un updated clinical report. *Medicine* 1984 ; 63 : 56-64.
8. Fisher T. Benigne symmetrische Lipomatose bei antiretro-viraler Therapie. *Deutsch Med WSCHR* 1998 ; 123 : 1512-1516.
9. Hengel Rl, Watts Nb, Lennox J. Benign symmetric lipomatosis associated with protease inhibitors. *Lancet* 1997 ; 350 : 1596-1598.
10. Grunfeld C. Lipids, lipoproteins, tryglicerid clearance and cytokines in human immunodeficiency virus infection . *J Din Endocrin* 1993 ; 74 : 1045-1052.
11. Brackenbury Et, Morgan W. Surgical management of Launois-Bensaude syndrome. *Thorax* 1997 ; 52 : 834-835.
12. Zancanaro C. Multiple symmetric lipomatosis. Ultrastructural investigation of the tissue and preadipocytes in primary culture. *Lab Invest* 1990 ; 63 : 253-258.
13. Leung NW, Gaer J, Beggs D, Kark A. Multiple symmetrical lipomatosis - effect of oral salbutamol. *Clin Endocrinol* 1987 ; 27 : 601-606.
14. Apesos J, Chami R. Functional applications of suction-assisted lipectomy : a new treatment for old disorders. *Aesthetic Plast Surg* 1991 ; 15 : 73-79.
15. Basse PM, Lohmann C, Hougard B. Multiple symmetric lipomatosis- combined surgical treatment and liposuction ; case report . *Scand J Plast Reconstr Surg* 1992 ; 26 : 111-112.
16. Darsonval V, Duly T, Munin O, Houet J. Le traitement chirurgical de la maladie de Launois-Bensaude . Interet de la lipomatoaspiration. *Ann Chir Plast Esthet* 1990 ; 35 : 128-133.
17. Horl C, Biemer E. Benigne symmetrische Lipomatose - Lipektomie und Liposuktion in der Behandlung des Morbus Madelung. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 1992 ; 24 : 93-96.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 1

MEDICINĂ DENTARĂ

CAZURI CLINICE

ADENOCARCINOM CU CELULE ACINARE CU LOCALIZARE LA NIVELUL BUZEI. PREZENTARE DE CAZ

Simona Mocan[1], Simona Stolnicu[2], Doiniţa Rădulescu[3], Cecilia Petrovan[4]
Spital Clinic de Urgenţă Târgu Mureş
1 Laboratorul de Anatomie Patologică
Universitatea de Medicină şi Farmacie Târgu Mureş
2 Departamentul de Morfopatologie
4 Clinica de Chirurgie Buco-Maxilo-Facială
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
3 Catedra de Morfopatologie

ACINIC CELL ADENOCARCINOMA OF THE LIP (Abstract) : The variable histological appearance of acinic cell carcinoma coupled with its uncommon occurrence account for considerable diagnostic difficulties. We present the case of a 68 years old women, with a salivary cyst localised in the upper lip. The tumour mass was excised, fixed in formaline, embedded in paraffin and the sections were stained with Haematoxylin-Eosin, PAS-Haematoxylin, PAS-Alcian blue and Perls. The tumour was nodular, well circumscribed, with a cystic appearance on the cut surface. Microscopically, the tumour had a papillary-cystic growth, with one large cystic space lined by epithelium of variable thickness and branching projections of epithelium occupying a large portion of the cyst's lumen. Different cellular features were recognised in the tumour, with the presence of both serous and mucous acinar differentiation. Also, vacuolated cells were present in a large number. Acinic cell adenocarcinoma is a malignant epithelial neoplasm in which the neoplastic cells demonstrate not only serous acinar differentiation. The clinical and histopathological findings are discussed in the light of the literature. **Key words** : ACINIC CELL, ACINIC CELL ADENOCARCINOMA, LIP, MINOR SALIVARY GLANDS TUMOUR

Prin definiţie, adenocarcinoamele cu celule acinare sunt acele tumori epiteliale maligne alcătuite din celule tumorale cu diferenţiere seroasă acinară, reprezentată de prezenţa în citoplasmă de granule de zimogen, PAS-pozitive. Deşi la nivelul acinilor salivari există atât celule cu diferenţiere seroasă, cât şi cu diferenţiere mucoasă, adenocarcinomul cu celule acinare se referă doar la acele tumori care prezintă diferenţiere seroasă. Acest lucru nu înseamnă obligatoriu ca tumorile să fie alcătuite în întregime sau predominant din celule acinare seroase. Pe de altă parte, în ultima clasificare AFIP (Armed Forces Institute of Pathology) din 1996, toate tumorile cu celule acinare au fost recunoscute ca maligne, folosindu-se termenul de adenocarcinom, deşi doar o proporţie redusă din tumori au tendinţă la metastazare, cele mai multe tumori fiind tratate doar prin excizie locală, iar aspectul microscopic nefiind suficient pentru a preciza care din tumori vor avea un comportament malign, respectiv care vor metastaza (1).

MATERIAL ŞI METODĂ

Se prezintă cazul unei femei în vârstă de

68 de ani, internată în Clinica de Chirurgie Buco-Maxilo-Facială Târgu-Mureş, pentru un chist salivar localizat la nivelul buzei superioare. Formaţiunea a fost extirpată, fixată în formol 4 %, ulterior prelucrată prin metode clasice, fragmentele prelevate fiind incluse în parafină. Blocurile de parafină au fost secţionate, secţiunile cu grosime medie de 4 μm fiind colorate cu coloraţia Hematoxilină-Eozină. Au fost efectuate şi coloraţii speciale : PAS-Hematoxilină (Periodic Acid Schiff), PAS-Alcian şi Perls.

REZULTATE

Formaţiunea extirpată avea macroscopic aspect nodular, aparent bine delimitat şi dimensiuni de 20x15 mm. Pe secţiune, prezenta o capsulă groasă evidentă la periferie şi un aspect chistic, unilocular, cu excrescenţe friabile de culoare brună în interior, unele aderente de peretele capsulei, altele plutind într-un material seros, fluid. Microscopic, formaţiunea tumorală era reprezentată de un singur chist unilocular, cu perete gros, format dintr-un ţesut conjunctiv fibros (fig. 1, 2). Suprafaţa internă a chistului era tapetată de un epiteliu cu grosime variabilă, cu prezenţa frecventă de spaţii microchistice, din care focal se desprindeau proiecţii papilare ce umpleau cea mai mare parte a

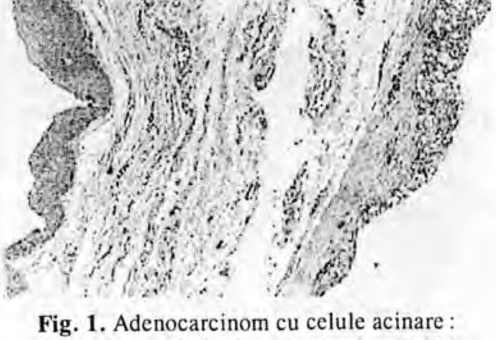


Fig. 1. Adenocarcinom cu celule acinare : formaţiune chistică localizată sub epiteliul pavimentos stratificat al mucoasei (HE x10)

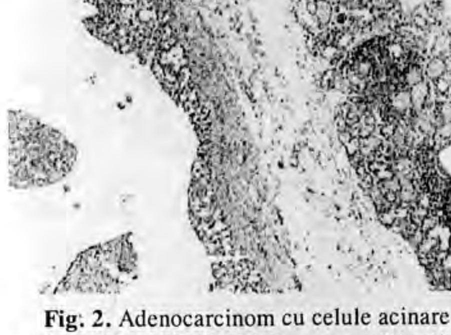


Fig. 2. Adenocarcinom cu celule acinare : adiacent formaţiunii chistice apar acini salivari normali mucoşi (HE x10)

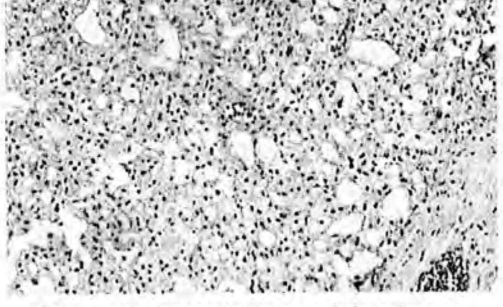


Fig. 3. Adenocarcinom cu celule acinare : suprafaţa internă a chistului este tapetată de mai multe straturi celulare cu formare secundară de spaţii microchistice (HE x10)

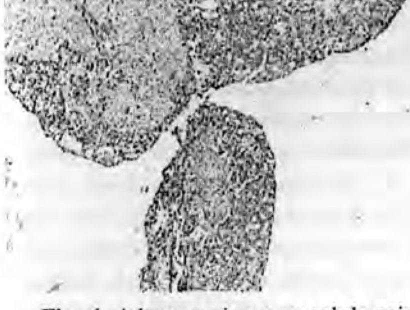


Fig. 4. Adenocarcinom cu celule acinare : proiecţii papilare ce plutesc în spaţiul intern al chistului, cu ax conjunctivo-vascular tapetat de mai multe straturi celulare (HE x10)

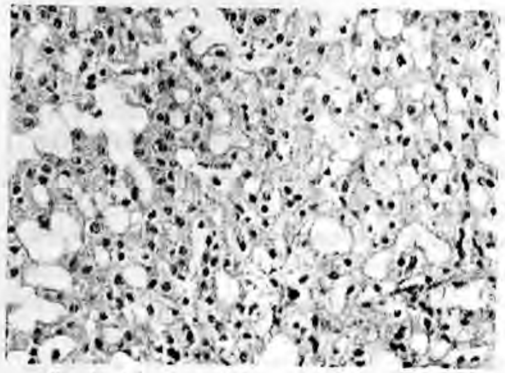


Fig. 5. Adenocarcinom cu celule acinare : tumora este alcătuită dintr-un amestec de celule acinare, mucosecretoare şi vacuolate, delimitând spaţii microchistice şi prezentând atipii reduse (HE x40)

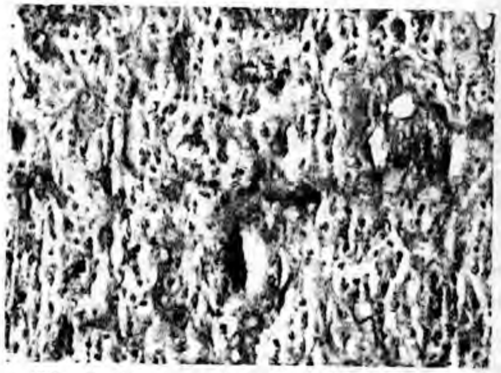


Fig. 6. Adenocarcinom cu celule acinare : celulele acinare prezintă în citoplasmă granule PAS-pozitive (PAS x40)

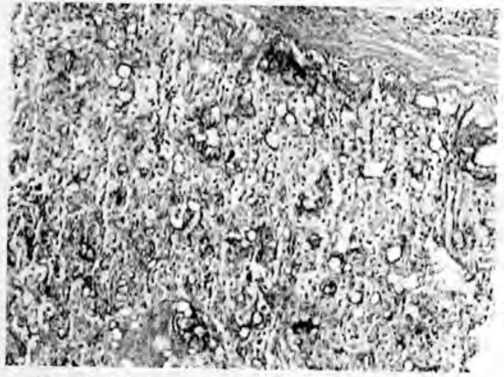


Fig. 7. Adenocarcinomul cu celule acinare : celulele mucosecretoare conţin mucină, fiind Alcian-pozitive (Alcian x 20)

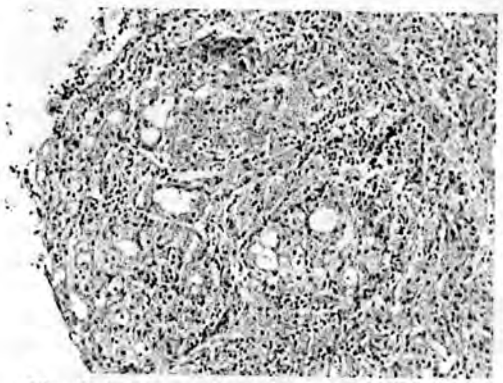


Fig. 8. Adenocarcinomul cu celule acinare : depozitive de hemosiderină în stroma tumorii (Perls x20)

cavităţii chistice (fig. 3). Proiecţiile papilare prezentau dimensiuni variate, unele formate doar din excrescenţe epiteliale ce pluteau în spaţiul chistic, de dimensiuni mici, altele mari, cu axe conjunctivo-vasculare subţiri, acoperite de proliferarea epitelială, dispusă pe mai multe straturi celulare (fig. 4). Atât epiteliul care tapeta chistul, cât şi cel de la nivelul papilelor era format din celule mari, poligonale, cu citoplasmă uşor bazofilă, PAS pozitivă, cu nuclei hipercromi, rotunzi, localizaţi excentric (în număr redus), PAS-pozitive, alături de un număr mare de celule vacuolate, negative la coloraţia PAS-Hematoxilină şi PAS-Alcian, dar şi celule muco-secretoare, Alcian-pozitive (fig. 5, 6, 7). Pleomorfismul nuclear a fost redus, iar figurile mitotice foarte rare. Au existat focare de hemoragie recentă în centrul tumorii, cu depozite de hemosiderină brune atât în stroma tumorală, cât şi în citoplasma celulelor, pozitive la coloraţia Perls (fig. 8). Pe multiple secţiuni la diferite niveluri nu s-a constat invazie tumorală în capsulă sau extracapsulară, între acinii salivari normali, marginile piesei fiind libere de tumoră.

DISCUŢII

Adenocarcinomul cu celule acinare reprezintă cea de-a treia tumoră epitelială malignă salivară ca frecvenţă, după carcinomul mucoepidermoid şi adenocarcinomul clasic (1). Incidenţa adenocarcinomului cu celule acinare este de aproximativ 7-17% din tumorile de glande salivare, 90% din cazuri apărând la nivelul glandei parotide (1,2). Mult mai rar sunt afectate glandele submandibulare şi glandele salivare minore (3, 4). Pentru glandele salivare minore, localizarea cea mai frecventă este cea de la nivelul buzei superioare (5,6). Tumora poate apare inclusiv din ţesut glandular salivar ectopic, uneori bilateral sau multicentric (1). Este mai frecventă la femei, mai ales în decadele 5-6 de viaţă ; la copii, adenocarcinomul cu celule acinare ocupă locul doi ca frecvenţă a tumorilor maligne, după carcinomul mucoepidermoid (7). Similar datelor din literatură, cazul prezentat a fost diagnosticat la o femeie, în vârstă de 68 de ani, tumora fiind localizată la nivelul buzei superioare.

Aspectul arhitectural şi cel citologic al tumorii este foarte variabil, adenocarcinomul cu celule acinare fiind cea mai frecventă tumoră salivară nediagnosticată corect (8). Variantele arhitecturale întâlnite sunt: solidă, microchistică, papilarochistică şi foliculară, cu aspecte intermediare şi multiple ce pot apare în aceeaşi tumoră (1). Varianta papilaro-chistică, alcătuită în întregime din structuri chistice şi papilare, trebuie recunoscută ca atare datorită prognosticului mult mai nefavorabil (8). Se asociază mai frecvent cu varianta solidă sau cea microchistică. În cazul prezentat, aspectul papilaro-chistic a constituit întreaga tumoră, cu particularitatea că a fost identificat doar un singur chist, cu multiple excrescenţe papilare.

Pentru diagnostic este obligatorie prezenţa celulele tumorale asemănătoare cu celulele seroase normale din glanda parotidă, cu citoplasmă fin granulară, conţinând granule secretorii PAS-pozitive, de zimogen (1). În funcţie de numărul granulelor de zimogen, citoplasma celulelor variază de la bazofilă, atunci când conţinutul este abundent în granule de zimogen, până la eozinofilă şi chiar clară, cu conţinut redus de zimogen. De aceea, bazofilia citoplasmatică nu trebuie să constituie un criteriu obligatoriu de diagnostic al adenocarcinomului cu celule acinare (9). Alături de celulele seroase clasice pot apare celule ductale intercalate, glandulare nespecifice sau vacuolate, în proporţii variate. Şi în cazul de faţă au fost identificate celule cu citoplasmă bazofilă (obligatorii pentru diagnostic), precum şi un număr mare de celule cu citoplasmă vacuolată şi mai ales celule mucosecretoare, sugerând că adenocarcinoamele cu celule acinare pot proveni atât din celulele acinare seroase, cât şi din celulele acinare mucoase (prezente în număr mai mare în glandele salivare minore normale).

În interiorul tumorii s-au identificat arii hemoragie, secundar cu depozite de hemosiderină atât în stromă, cât şi în citoplasma celulelor, sub forma unui depozit brun, fin granular, care este de asemenea PAS-pozitiv, dar este pozitiv şi la coloraţia Perls (pentru fier), aspecte descrise şi în literatura de specialitate (1). Marginile tumorii prezentate au fost bine delimitate, încapsulate, fără invazia celulelor tumorale prin capsulă (evidentă microscopic), spre deosebire de datele din literatură, în care de cele mai multe ori marginile tumorale sunt net infiltrative, fără evidenţa unei capsule (3,6).

Variante recent descrise sunt cele oncocitare, bine diferenţiate cu stromă limfoidă, bine diferenţiate cu corpi psamomatoşi sau cele dediferenţiate (10,11,12). Au fost descrise şi numeroase forme mixte tumorale, aşa numite hibride, în care un adenocarcinom cu celule acinare se asociază cu un adenocarcinom polimorf cu grad jos, adenom pleomorf, carcinom ductal sau mucoepidermoid (13). În cazul prezentat nu au fost evidenţiate nici una din variantele recent descrise.

Diagnosticul diferenţial include : chistadenocarcinomul (poate avea aspecte papilaro-chistice sau foliculare, dar nu prezintă zone microchistice, celule vacuolate sau celule acinare seroase cu granule de zimogen PAS-pozitive ; confuzia celor două tumori nu este semnificativă, ambele tumori fiind tratate similar), carcinomul mucoepidermoid (conţine celule epidermoide, precum şi celule caliciforme, fără celule acinare seroase), metastaza de carcinom tiroidian (examinările imunohistochimice cu tiroglobulină şi coloraţia PAS sunt de real folos pentru diagnostic), adenocarcinomul polimorf cu grad jos de malignitate (mai ales pentru tumorile cu localizare la nivelul glandelor salivare minore, rar doar cu aspect papilaro-chistic, mai frecvent cu dispoziţie celulară în "şir indian", cu variaţie mai mică a tipurilor de celule) (1). O altă problemă de diagnostic diferenţial este legată de prezenţa celulelor clare, ce pot apare şi în carcinomul epitelial-mioepitelial, metastaza de carcinom renal cu celule clare, oncocitomul cu celule clare, adenocarcinomul cu celule clare ; spre deosebire de toate aceste tumori, adenocarcinomul cu celule acinare conţine celule clare negative la coloraţiile pentru glicogen (1).

Prognosticul tumorii este greu de stabilit doar pe baza aspectului histologic. Dacă tumorile sunt încapsulate şi nu există invazie vasculară intramurală, ele au prognostic mai bun decât cele cu încapsulare incompletă sau cele cu invazie (14). În 20% din cazuri poate apare recurenţă, iar în 10% pot apare metastaze limfonodulare regionale (14). Metastazele la distanţă sunt raportate în 6% din cazuri (14).

CONCLUZII

Toate tumorile ce conţin celule cu diferenţiere acinară seroasă trebuie considerate şi denumite drept adenocarcinoame, indiferent de aspectul histologic. De asemenea, toate tumorile conţinând celule tumorale cu diferenţiere acinară seroasă sunt adenocarcinoame acinare, indiferent de aspectul arhitectural sau de proporţia celulelor acinare seroase care apar în tumoră (inclusiv de prezenţa şi a celulelor acinare mucoase). Sunt tumori excepţionale care pot apare şi la nivelul cavităţii bucale, mai ales în glandele salivare minore ale buzei superioare. Prognosticul tumorii este bun, iar parametrii prognostici care trebuie apreciaţi sunt tipul de creştere (varianta arhitecturală papilaro-chistică având un prognostic mult mai rezervat), dar şi numărul de mitoze, pleiomorfismul, aspectul marginilor (circumscrise sau infiltrative) şi dimensiunea tumorii.

BIBLIOGRAFIE

1. Ellis GI, Auclair PL. *Tumors of the Salivary Glands. Atlas of Tumor Pathology*. 3rd series. 17 fasc. Washington DC : Armed Forces Institute of Pathology, 1996.
2. Ellis GL, Auclair PL. Acinic cell adenocarcinoma. In : Ellis GL, Auclair PL, Gnepp DR editors. *Surgical Pathology of the Salivary Glands*. Philadelphia : WB Saunders : 1991, 81-90.
3. Keane WM, Denneny JC, Atkins JP, McBrearty F. Acinic cell carcinoma of the oral mucosa. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1982 ; 90 (6) : 696-699.
4. Carrat X, Devars F, Deminiere C et al. Vallecular acinic cell carcinoma in a 9 year old girl : report of an unusual case. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2000 ; 52 (1) : 61-64.
5. Kenner JR, Benson PM, Sinha C et al. Acinic cell carcinoma as an upper lip mass. *Dermatol Surg* 1998 ; 24 (2) : 283-285.
6. Crivelini MM, deSousa SO, deAraujo VC. Immunohistochemical study of acinic cell carcinoma of minor salivary gland. *Oral Oncol* 1997 ; 33 (3) : 204-208.
7. Seifert G, Okabe H, Caselitz J. Epithelial salivary gland tumors in children and adolescents. Analysis of 80 cases (Salivary Gland Register 1965-1984). *ORL* 1986 ; 48 : 137-149.

8. Gnepp DR. *Diagnostic Surgical Pathology of the Head and Neck*. Philadelphia : WB Saunders, 2001, 376-379.
9. Abrams AM, Melrose RJ. Acinic cell tumors of the minor salivary gland origin. *Oral Surg Med Oral Pathol* 1978 ; 48 : 220-233.
10. Henley JD, Rehan J, Oda D, Gown AM, Gnepp DR. Oncocytic metaplastic tumors of salivary gland origin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1997 ; 84 : 187.
11. Michal M, Skalova A, Simpson RH et al. Well-differentiated acinic cell carcinoma of salivary glands associated with lymphoid stroma. *Hum Pathol* 1997 ; 28 : 595-600.
12. Henley JD, Geary WA, Jackson CL et al. Dedifferentiated acinic cell carcinoma of the parotid gland : a distinct rarely described entity. *Hum Pathol* 1997 ; 28 : 869-873.
13. Seifert G, Donath K. Hybrid tumors of salivary glands. Definition and classification of five rare cases. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1996 ; 32B : 251-259.
14. Spiro RH, Huvos AG, Strong EW. Acinic cell carcinoma of the parotid gland : a clinicopathologic study of 67 cases. *Cancer* 1978 ; 41 : 924-935.

NOUTĂŢI

DUODENOPANCREATECTOMIA CEFALICĂ CU PREZERVARE DE PILOR VS. TEHNICA WHIPPLE STANDARD : ANALIZA MULTICENTRICĂ, PROSPECTIVĂ A 170 PACIENŢI CU TUMORI PANCREATICE ŞI PERIAMPULARE

Duodenopancreatectomia cefalică (DPC) descrisă de Whipple, este o tehnică chirurgicală laborioasă, indicată în tumorile pancreatice şi duodenale ; constă în rezecţia capului pancreasului şi a duodenului asociată cu rezecţie gastrică antrală. Prezervarea pilorului simplifică şi scurtează operaţia şi clasic se considera că se asociază cu morbiditate postoperatorie mai mică, dar cu tulburări de evacuare gastrică postoperatorii precoce mai frecvente ; de asemenea, intervenţia era considerată mai puţin radicală din punct de vedere oncologic. Studiile care compară cele două tipuri de intervenţii sunt în număr limitat. Autorii prezintă un studiu randomizat, prospectiv, multicentric (Erasmus Medical Center Rotterdam, University Hospital Maastricht, Leiden University Medical Center, Ignatius Hospital Breda etc.) efectuat pe 170 pacienţi cu tumori pancreatice sau periampulare considerate rezecabile din punct de vedere al criteriilor CT şi/sau MRI. Au fost excluşi din studiu pacienţii consideraţi inoperabili (preoperator sau intraoperator) precum şi cei cu invazie directă a pilorului sau stomacului şi cu limfonoduli peripilorici invadaţi neoplazic. Au fost 83 de DPC Whipple standard şi 87 de DPC cu prezervarea pilorului (DPCpp). Operaţiile s-au efectuat pentru : adenocarcinom pancreatic (43 DPC şi 47 DPCpp), adenocarcinom periampular (23 DPC şi 21 DPCpp), pancreatită cronică (10 DPC şi 9 DPCpp) şi alte afecţiuni (malignităţi duodenale, adenom vilos cu displazie etc.). Nu au fost diferenţe semnificative statistic între cele două loturi, din punct de vedere al cantităţii de sânge transfuzată intraoperator, a duratei intervenţiei, a duratei de menţinere postoperatorii a sondei nazo-gastrice şi a tulburărilor de evacuare gastrică. Complicaţiile postoperatorii au avut incidenţă similară în cele două loturi : fistule pancreatice (12 - DPC şi 11 - DPCpp), fistulă anastomotică gastrojejunală (2 - DPC), fistulă biliară (2 - DPCpp), hemoragii postoperatorii (6 - DPC şi 6 - DPCpp), abcese intraabdominale (8 - DPC şi 9 DPCpp) etc. Mortalitatea a fost de 7% (6 pacienţi) în lotul DPC şi 3% (3 cazuri) în lotul DPCpp (p = 0,270). Concluzia studiului este că ambele tehnici au eficienţă similară în tratamentul tumorilor pancreatice şi periampulare (Greve JW, Tran KT, Smeenk HG et al. Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy vs. standard Whipple procedure : a prospective, randomized, multicenter analysis of 170 patients with pancreatic and periampullary tumors. *Ann Surg* 2005 ; 240 (5) : 738-745).

Radu Moldovanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 1

MEDICINĂ DENTARĂ

CAZURI CLINICE

MANIFESTĂRI ORALE ÎNTÂLNITE ÎN CURSUL INFECŢIEI CU VIRUSUL HERPETIC. PREZENTARE DE CAZ

Ioana Rudnic[1], Sorina Solomon[1], Silvia Mârţu[1], Maria Ursache[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
1 Disciplina de Parodontologie
2 Disciplina de Semiologie Odontologică

ORAL MANIFESTATIONS DURING HERPES VIRUS INFECTION. CASE REPORT (Abstract) : The infections due to herpes viruses are widely spread, people being every day at high risk of contamination starting early age. The characteristic of the herpes virus infection consists of a symptom less evolution following the prime infection. As for any other herpetic infection, episodes infection exacerbation is due to some determining factors. Clinical symptom in herpes virus infection varies according to the virus type, age of the patient and site. Oral signs and symptoms are numerous, extremely intense and often, difficult to diagnose. Progressing in so many ways and being diagnosed and treated by so many medical specialities it is difficult to evaluate the actual number of cases. Consequently it is mandatory to train dentists in order to be able to accurately diagnose and treat the herpetic infection and to prevent nosocomial cross infections in dental office. **Key words** : HERPETIC INFECTION, ORAL MANIFESTATION, TRIGGER FACTORS, THERAPEUTIC MANAGEMENT

În materialul de faţă ne-am propus o trecere în revistă a manifestărilor oro-faciale implicate în patologia virală herpetică din perspectiva stadializării lor, cu referire scurtă la aspectele legate de diagnosticul etiologic şi de tratament.

Herpesul evoluează în două perioade : o primoinfecţie care în marea majoritate a cazurilor (până la 99%) nu are o expresie clinică, în rest manifestându-se sub formă de gingivo-stomatită acută, şi o infecţie secundară care corespunde, cel mai adesea, unei reactivări locale a virusului latent pătruns în organism cu ocazia primo-infecţiei, declanşată de diferiţi factori (1).

Manifestările clinice determinate de virusurile herpetice la nivelul mucoasei bucale şi la nivel cutanat sunt foarte variate, cu patologie zgomotoasă şi adesea dificil de diagnosticat. În acest scop prezentăm în continuare tabloul clinic şi evoluţia infecţiei cu virus herpetic în cazul unui pacient prezentat, diagnosticat şi tratat în Clinica de Odontologie-Parodontologie a Facultăţii de Medicină Dentară din cadrul U.M.F. "Gr.T. Popa" Iaşi.

PREZENTARE DE CAZ

Pacientul G.A., în vârstă de 22 de ani, din Iaşi, student, se prezintă în clinica noastră la 3 zile de la debutul brusc al unei simptomatologii nespecifice, acuzând : durere, tumefiere gingivală şi sângerare spontană în zona molarilor de minte mandibulari mai pronunţată la nivelul dintelui 4.8 şi disfagie.

Anamnestic, s-a stabilit un debut brusc al bolii cu stare generală alterată, febră (maxim 39°C), frison, curbatură, astenie, inapetenţă.

Examenul clinic extraoral pune în evidenţă adenopatia subangulomandibulară dreaptă, prezenţa leziunilor tipice (1,2,3) la nivel cutanat şi comisură labială dreapta (buchete veziculare grupate în mod diferit) (fig. 1), iar intraoral congestia mucoasei faringiene cu implicare amigdaliană, hipercreştere gingivală importantă, localizată vestibular şi lingual bilateral în zona molarilor mandibulari, discrete insule de tartru subgingival la nivelul ambelor arcade dentare, indice de sângerare 2-3. De asemenea, în zona molarului 4.8, la compresiunea uşoară a gingiei vestibulare s-a exprimat secreţie purulentă (fig. 2). Pe baza informaţiilor culese, în concordanţă cu algoritmele diagnostice admise actual (2,3), s-a pus diagnostic de prezumţie - infecţie herpetică acutizată consecutiv pericoronaritei supurate 4.8.

Faptul că primoinfecţia în cadrul manifestării herpes virusului nu are expresie clinică sau se manifestă numai sub formă de gingivo-stomatită acută (1,3), iar în cazul nostru pacientul prezenta şi leziuni cutanate bine definite a dus la concluzia că este vorba de o infecţie secundară herpetică (o reactivare a virusului latent din organism).

La momentul primei prezentări a pacientului s-a instituit tratament sistemic etiologic (Acyclovir 0,4g, 2 comprimate X 2/24 h, 7 zile), simptomatic (antiinflamatorii nesteroidale), vitaminoterapie (complex B si vit. C), şi tratament local adresat leziunilor cutanate (aplicaţii locale de unguent cu Acyclovir de 3 ori/zi). Managementul leziunilor orale a urmărit controlarea infecţiei mucoasei pericoronare la nivelul dintelui 4.8 (irigaţii cu soluţie de H_2O_2 3%), clătiri orale la fiecare 4 ore cu un amestec de apă

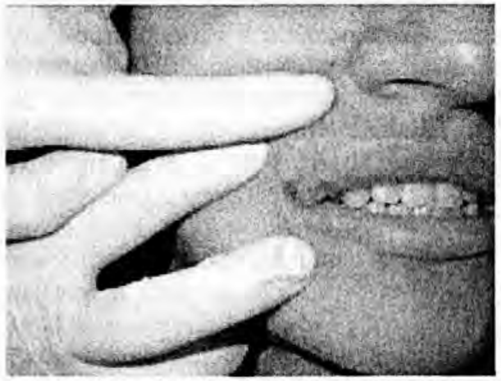


Fig. 1. Leziuni herpetice localizate labial

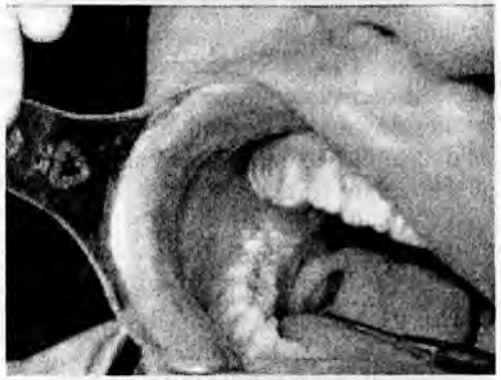


Fig. 2. Pericoronarita 4.8.

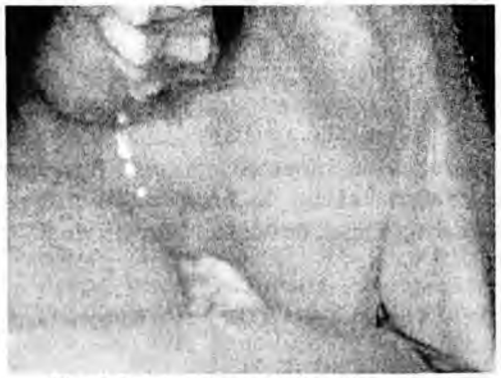


Fig. 3. Leziuni herpetice localizate jugal

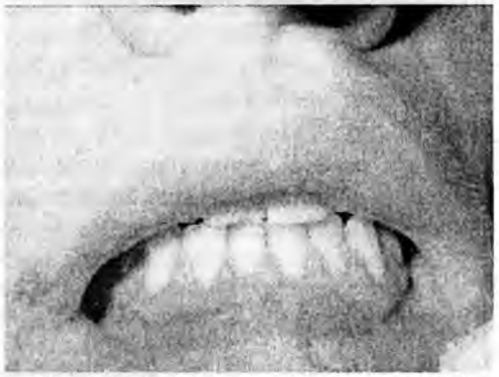


Fig. 4. Leziuni herpetice localizate gingival

oxigenată (3%) şi apă călduţă în părţi egale, în concordanţă cu protocoalele recomandate (2,4).

Reevaluarea pacientului la 48 de ore a evidenţiat extinderea leziunilor herpetice la nivelul mucoaselor jugală (fig. 3) şi gingivală liberă (fig. 4). Leziunile caracteristice veziculare au apărut pe fondul unei mucoase eritematoase şi edemaţiate. La nivel mucozal, vezicule au avut o dimensiune de până la 5 mm, afectând întreg festonul gingival şi au fost grupate în buchet la nivelul mucoasei jugale stângi. În evoluţia lor, leziunile mucozale au lăsat loc unor eroziuni superficiale de talie variabilă, acoperite de false membrane (5).

În acest stadiu, s-a continuat irigarea local cu apă oxigenată la nivelul dintelui 4.8 şi s-au instituit îngrijiri locale adresate leziunilor gingivale (ştergerea cu bulete sterile umezite în apă oxigenată a fiecărei leziuni în parte cu câte o altă buletă). De asemenea, s-au făcut recomandări privind regimul alimentar (alimente de consistenţă moale, evitarea condimentelor, a băuturilor acidulate, citricelor, a cafelei şi derivaţilor şi o hidratare corespunzătoare) şi s-a întrerupt periajul dentar.

Veziculele au invadat toată cavitatea bucală, inclusiv vălul palatin, pilierii şi amigdalele, fiind însoţite de jenă dureroasă.

În a 12-a zi de la debut, patologia orală a început să se remită lăsând în urmă pseudosechele sub forma unor ulceraţii mucozale de mărimi variabile. S-a efectuat detartraj ultrasonic supra şi subgingival. Igiena orală în acest stadiu a constat în clătiri orale cu soluţie de clorhexidină 0,2% de trei ori pe zi, periajul dentar fiind înlocuit cu badijonări cu rulouri de vată îmbibate în soluţie de apă oxigenată 3%.

Manifestările, atât de zgomotoase de la debutul bolii, s-au remis treptat sub tratament specific, astfel încât după a 15-a zi de evoluţie pacientul a reluat igiena orală convenţională (periaj dentar prin tehnica Bass, flossing, clătiri orale cu soluţie de clorhexidină).

Prin prezentarea acestui caz am dorit să subliniem importanţa diagnosticării precoce şi corecte bazate pe date anamnestice şi clinice amănunţite, ca şi importanţa conceperii unei scheme terapeutice individualizate, adaptate condiţiilor clinico-biologice date de terenul pacientului (organism tânăr, supus stress-ului continuu, regim de viaţă dezorganizat, alimentaţie precară, igienă orală inconstantă, etc.) (1,3) şi ajustate în funcţie de etapa evolutivă a bolii. De asemenea, atragem atenţia asupra rolului trigger jucat de pericoronarita molarului de minte în reactivarea unei infecţii herpetice latente, şi a contribuţiei tartrului subgingival ca factor agravant în evoluţia bolii.

În concluzie, manifestările clinice determinate de virusurile herpetice la nivelul mucoasei bucale şi la nivel cutanat sunt foarte variate, cu patologie zgomotoasă şi adesea dificil de diagnosticat. Fiind de domeniul mai multor specialităţi medicale, amploarea evoluţiei bolii nu poate fi apreciată în mod real, cazurile dispersându-se la nivelul numeroaselor cabinete de consultaţii şi unităţi spitaliceşti la care se adresează bolnavul. Se impune formarea specialiştilor din rândul medicilor dentişti în vederea stabilirii unui diagnostic etiologic corect, a evitării contaminării virale şi a conceperii unei scheme de tratament simptomatic şi etiologic în concordanţă cu tipul de patologie întâlnit, în cazul nostru patologia determinata de virusul herpetic.

BIBLIOGRAFIE

1. Azoicăi D, Mihalache D. *Herpesvirusuri*. Iaşi: Ed. Cantes, 2000, 47-74.
2. Mârţu S, Mocanu C. *Parodontologie Clinică*. Iaşi: Ed. Apollonia, 2000, 88.

3. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Mandell, Douglas and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1995, 1345-1351.
4. Esmann J. The many challenges of facial herpes simplex virus infection. *J Antimicrobiol Chemother* 2001; 47 (1): 17-27.
5. Ursache M, Burlui V, Purdu A. *Semiologie Stomatologică*. Iaşi: Ed. Apollonia, 1997, 138-139.

NOUTĂŢI

EFECTELE ANTIMICROBIENE ALE CLORHEXIDINEI ŞI PASTELOR ENDODONTICE PE BAZĂ DE HIDROXID DE CALCIU

Proprietăţile antimicrobiene şi biostimulatore ale pastelor endodontice pe bază de hidroxid de calciu sunt bine cunoscute. Cu toate acestea, eficienţa acestora în cazul infectării spaţiului endodontic cu Enterococcus faecalis - specie frecvent întâlnită în cazul gangrenelor simple şi complicate, este controversată. Utilizarea hidroxidului de calciu în asociere cu alte substanţe antiseptice în scopul ameliorării rezultatelor obţinute în sterilizarea spaţiului endodontic, a condus la promovarea unor noi reţete, unele dintre acestea incluzând clorhexidina, a cărei eficienţă antibacteriană este bine cunoscută. Autorii studiului au testat eficienţa antibacteriană a clorhexidinei, a hidroxidului de calciu precum şi a unui amestec realizat din cele două substanţe. Studiul a utilizat dinţi extraşi, monoradiculari umani, instrumentaţi şi inoculaţi cu E. faecalis în spaţiul endodontic. După incubare, conţinutul endodontic a fost îndepărtat şi canalele au fost obturate cu unul din cei trei dezinfectanţi: pastă de hidroxid de calciu, gluconat de clorhexidină 2% şi un amestec realizat din primele două substanţe. După o incubare de trei zile, fiecare canal a fost instrumentat şi dentina îndepărtată a fost examinată microbiologic. Clorhexidina a fost semnificativ mai eficientă decât pasta de hidroxid de calciu sau amestecul de hidrocid de calciu cu clorhexidină, dar adăugarea de clorhexidină la pasta de hidroxid de calciu nu a crescut eficienţa. Rezultatele sugerează faptul că clorhexidina, utilizată în irigaţii ar putea fi eficientă în eliminarea E. faecalis din tubulii dentinari (Schafer E, Bossmann K. Antimicrobial efficacy of clorhexidine and two calcium hydroxide formulations against Enterococcus faecalis. *J Endod* 2005; 31 (1): 53-56).

Constanţa Mocanu

HIPERACTIVITATEA CU DEFICIT DE ATENŢIE - FACTOR DE RISC PENTRU CARIA DENTARĂ

Experienţa practică sugerează faptul că hiperactivitatea cu deficit de atenţie (attention-deficit hyperactivity disorder ADHD) - ce afectează un număr foarte mare de copii (rapoartele consemnează o prevalenţă de 2-18%), tinde să fie asociată cu un nivel crescut de afectare prin carie. Autorii au analizat comparativ cazuri corespunzătoare ca sex, vârstă, etnie, status educaţional şi socio-economic, evaluând indicele DMFT - indicator al experienţei carioase, la copii diagnosticaţi cu ADHD, respectiv la copii sănătoşi. Rezultatele studiului au demonstrat faptul că la copiii cu acest sindrom, există de 12 ori mai multe şanse de valori crescute ale DMFT, comparativ cu copiii care au acelaşi aport de fluor, dietă şi igienă similare, status de sănătate asemănător, dar care nu suferă de aceste manifestări. Atât medicii stomatologi cât şi părinţii ar trebui să cunoască faptul că ADHD constituie un factor ce poate influenţa cariosusceptibilitatea copilului. Copiii cu ADHD ar trebui să constituie o grupă de risc cariogen crescut, beneficiind astfel de dispensarizare frecventă şi de măsuri de prevenţie speciale (Broadbent JM, Ayers KMS, Thomson WM. Is attention-deficit hyperactivity disorder a risk factor for dental caries? *Caries Res* 2004; 38: 29-33).

Gianina Iovan

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 1

PRELIMINARY HPLC STUDY ON SOME POLYPHENOLS OF *Geranium robertianum* L. (*Geraniaceae*)

Cristina-Ştefania Fodorea[1], L. Vlase[2], Simona Suciu[3], M. Tămaş[3], S.E. Leucuţa[2]
"Ovidius" University Constanţa
School of Dental Medicine and Pharmacy
1 Department of Pharmacology
"Iuliu Haţieganu" University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca
School of Pharmacy
2 Department of Pharmaceutical Technology and Biopharmacy
3 Department of Pharmaceutical Botany

PRELIMINARY HPLC STUDY ON SOME POLYPHENOLS OF *Geranium robertianum* L. (Geraniaceae) (Abstract) : In order to continue our previous studies concerning *Geranium robertianum* L., herb Robert (*Geraniaceae*), we have realised a HPLC study of some polyphenols using an original method created by a group of young researchers from the University of Medicine and Pharmacy of Cluj-Napoca. We have identified and measured in the dried *Geranii robertiani herba* (harvested from Valea Runcului, district of Alba-Iulia) the following compounds : hyperoside (3.64 μg/100 mg), ellagic acid (7599.76 μg/100 mg), isoquercitrine (49.49 μg/100 mg), quercetol (83.92 μg/100 mg), kaempherol (143.43 μg/100 mg), caftaric acid (166.92 μg/100 mg), rutoside (72.23 μg/100 mg). We have also analysed a hydrolised sample of the same drug in which we have identified and measured : caffeic acid (6.62 μg/100 mg), ellagic acid (10550.65 μg/100 mg), quercetol (203.44 μg/100 mg), kaempherol (231.80 μg/100 mg), caftaric acid (47.41 μg/100 mg). We have indirectly proved the presence of ellagic tannins (the amount of ellagic acid increases after acid hydrolise) and the existence of bi- or polycaffeoil derivatives (the caffeic acid is present only in the hydrolised sample). The flavonoid aglycones exist in both forms : as free compounds and as part of the flavonoidic molecules. **Key words** : GERANIUM ROBERTIANUM L., HPLC, POLYPHENOLS

The species of *Geranium (Geraniaceae)* are used for a long time for their antiseptic, astringent, antispasmodic and diuretic properties for the treatment of wounds, diarrhoea, bleeding and cardiac maladies (1,2,3,4,5). They are also active against cancer (4). In Romania, *G. macrorrhizum* L. was for a long time the only species studied (6). We continue our work on *G. robertianum* L. (herb Robert) by analysing some polyphenols using an original HPLC method. This method is of particular interest when the amounts of polyphenols in plant are too small to allow investigation by TLC methods. It also allows measuring the amount for every identified active principle, while the quantitative spectrophotometric methods that we have used before do not allow measuring each particular polyphenolic compound.

MATERIAL AND METHODS

We have analysed the air dried drug *Geranii robertiani herba* (harvested from Valea Runcului, district of Alba-Iulia).

Apparatus and chromatographic conditions : We used an Agilent 1100 HPLC Series (Agilent, USA) equipped with a degasser G1322A, a quaternary gradient pump G1311A, an autosampler G1311A, a column oven G1316A, a Zorbax SB-C18 reversed-phase analytical column 100 mm x 3,0 mm i.d., 3,5 μm particle (Agilent, USA) and we operated at 48°C. The mobile phase was a binary gradient : methanol and buffer solution. The buffer solution was prepared by dissolving potassium dihydrogen phosphate (40 mM) in water and the pH was adjusted to 2,3 with 85% orthophosphoric acid. The gradient begun with a linear gradient started at 5% methanol and 42% methanol over first 35 minutes, followed by isocratic elution with 42% methanol over the next 3 minutes. The flow rate was 1 ml/min and data were collected at 330 nm. The injection volume was 10 μl.

Samples preparation : 200 mg air dried powdered herba was placed in a 10 ml centrifuge tube ; 2 ml water and 2 ml ethanol were added in the centrifuge tube. In order to study the flavonoid aglycones that can be obtained by hydrolysis we have prepared a second sample containing 200 mg air dried herba powdered herba, 2 ml hydrochloric acid 2M and 2 ml methanol, all placed in a 10 ml centrifuge tube. In both samples we have added 200 μl ascorbic acid 10% solution (Sicomed, România) as antioxidant. The mixtures were heated at 80°C for 30 minutes on a water bath, then they were sonicated for 15 minutes and finally heated again for another 30 minutes at 80°C, on the water bath. After extraction the mixtures were centrifuged with 4000 rpm and the remaining solids were extracted two times with additional 5 ml buffer solution using the same procedure. The combined extracts were diluted with buffer solution in a 25 ml volumetric flask and filtered through a 0,45 μm filter before injection.

Detection : detector UV 330 nm. All compounds were identified by external standard addition and comparison of their retention times with those of the standards, in same chromatographic conditions. Quantitative determinations were performed using external standard method.

TABLE I
Retention times for all standards

Polyphenolic compound	Retention time 330 nm
caftaric acid	3.27
gentisic acid	3.76
caffeic acid	6.10
chlorogenic acid	6.80
p-cumaric acid	9.49
ferulic acid	12.80
sinapic acid	15.01
cichoric acid	15.83
hyperoside	19.32
ellagic acid	19.90
isoquercitrine	20.27
rutoside	20.78
quercitrine	23.64
quercetol	27.57
patuletine	29.39
luteoline	29.93
kaempherol	32.50
apigenine	33.95

TABLE II
Parameters of calibration curves for the 9 identified compounds

Polyphenolic compound	Slope	Interception
caftaric acid	25.28192	-0.98808
caffeic acid	45.84471	-0.98069
hyperoside	19.29391	0.107158
ellagic acid	1.305083	0.132825
isoquercitrine	12.97795	-0.27346
rutoside	13.47266	0.226821
quercetol	36.32651	-1.15239
kaempherol	30.1519	-1.27075

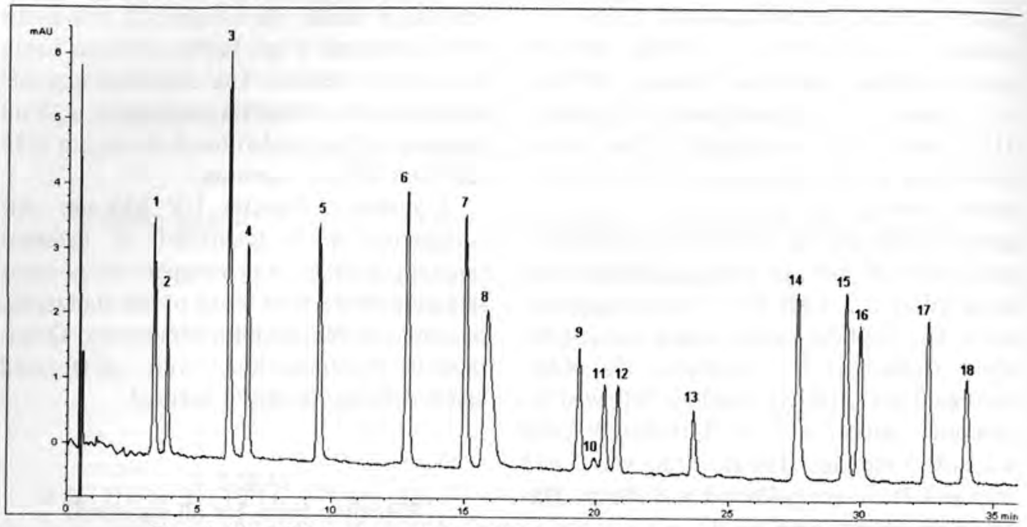


Fig. 1. The HPLC chromatogram for the external standards at 330 nm.
Legend : 1=caftaric acid ; 2=gentisic acid ; 3=caffeic acid ; 4=chlorogenic acid ; 5=p-cumaric acid ; 6=ferulic acid ; 7=sinapic acid ; 8=cichoric acid ; 9=hyperoside ; 10=ellagic acid ; 11=isoquercitrine ; 12=rutoside ; 13=quercitrine ; 14=quercetol ; 15=patuletine ; 16=luteoline ; 17=kaempherol ; 18=apigenine

TABLE III

The under-curve areas and the concentrations (mg polyphenolic compound / 100 mg dried herba)

Polyphenolic compound	**Under-curve area**		**Concentration (μg / 100 mg)**	
	BH	**AH**	**BH**	**AH**
caftaric acid	341.7	94.92	166.92	47.41
caffeic acid	-	23.3	-	6.62
hyperoside	5.82	-	3.64	-
ellagic acid	805.5	1101.69	7599.76	10550.65
isoquercitrine	51.88	-	49.49	-
rutoside	79.25	-	72.23	-
quercetol	246.39	590.09	83.92	203.447
kaempherol	349.9	557.87	143.43	231.80
BH = before hydrolise ; AH = after hydrolise				

Standards : caftaric acid, gentisic acid, caffeic acid, chlorogenic acid, p-cumaric acid, ferulic acid, sinapic acid, cicoric acid, hyperoside, ellagic acid, isoquercitrine, rutoside, quercitrine, quercetol, patuletine, luteoline, kaempherol, apigenine.

We present the HPLC chromatograms for the external standards at 330 nm (fig. 1). We also present the retention times for all used standards (tab. I).

RESULTS AND DISCUSSIONS

We have identified and quantified 8 polyphenolic compounds in *Geranii robertiani herba,* working in the conditions described before : hyperoside, ellagic acid, isoquercitrine, quercetol, kaempherol, caftaric acid, rutoside, caffeic acid. Good linearity of the calibration curve for a five-point plot was established in the 0.5-50 μg/ml range for all identified compounds (tab. II). We present the under-curve areas and the concentrations (μg polyphenolic compound/ 100 mg dried herba) for these 8 compounds (tab. III). We present the HPLC chromatogram for *Geranii robertiani herba* samples, before hydrolysis (fig. 2) and after hydrolysis (fig. 3).

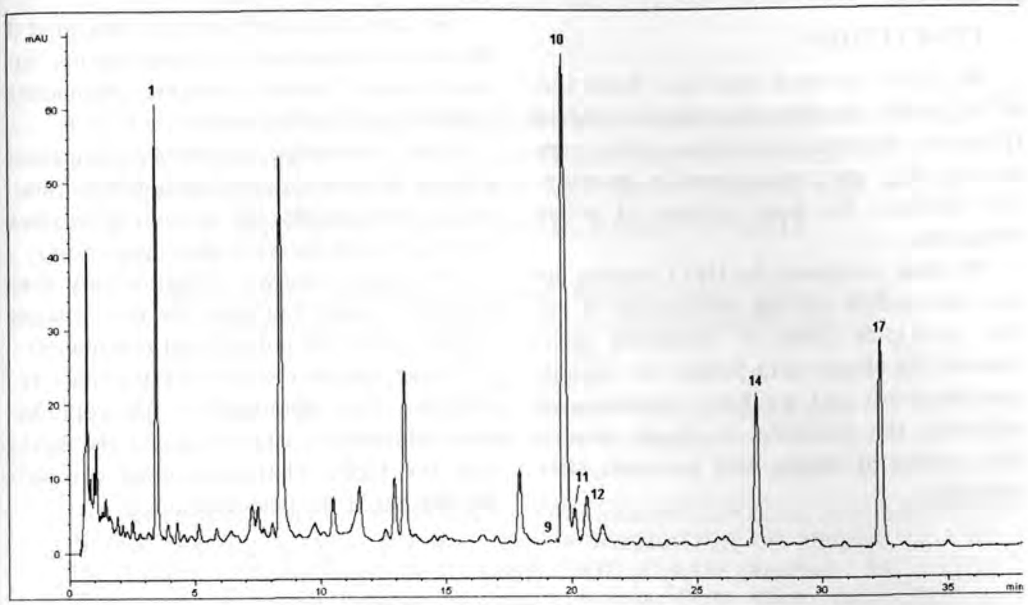


Fig. 2. The HPLC chromatogram of Geranii robertiani herba before hydrolise, at 330 nm
Legend : 1=caftaric acid ; 9=hyperoside ; 10=ellagic acid ; 11=isoquercitrine ; 12=rutoside ; 14=quercetol ; 17=kaempherol

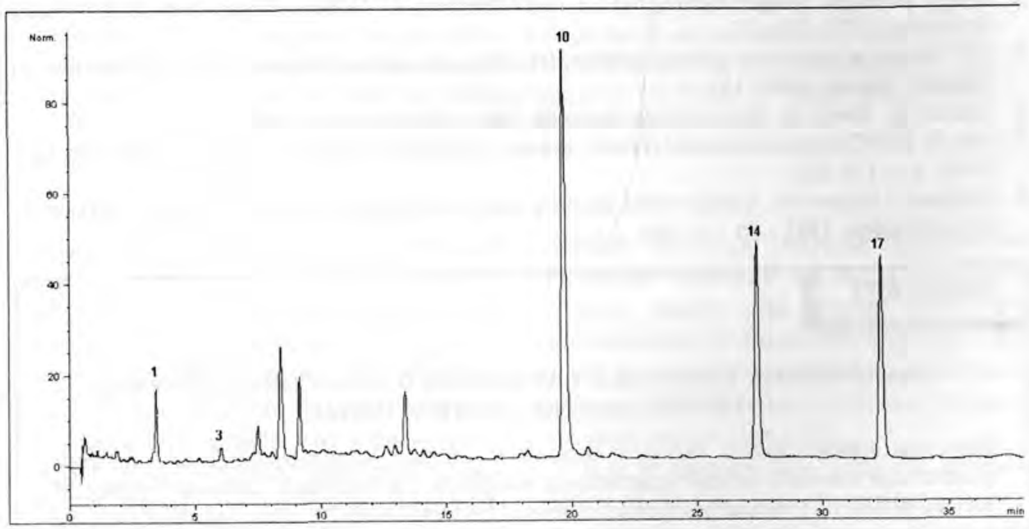


Fig. 3. The HPLC chromatogram of Geranii robertiani herba after hydrolise, at 330 nm
Legend : 1=caftaric acid ; 3=caffeic acid ; 10=ellagic acid ; 14=quercetol ; 17=kaempherol

CONCLUSIONS

We have initiated the first Romanian HPLC study on *Geranii robertiani herba* (previous Romanian literature data concerned only spectrophotometric quantitative methods for some groups of active principles).

We have confirmed by HPLC means the fact that tannins are the main group of active principles (from 8 identified compounds, the ellagic acid present the highest concentration) and we have demonstrated indirectly the presence of ellagic tannins (the amount of ellagic acid increases after hydrolise).

We have also identified and measured 3 flavonoids (hyperoside, isoquercitrine, rutoside) and 2 phenyl-propanic compounds (caftaric acid, caffeic acid).

The flavonoidic aglycones (quercetol and kaempherol) are present in both forms: as free compounds and as their glycosides (their amounts increase after hydrolysis).

The caffeic acid was identified only after hydrolise, so we can conclude that it exists in plant as bi- or polycaffeoil compounds.

These results confirm the previous results we have obtained by spectrophotometrical methods and represent the basic data for future pharmacological determinations based on phytochemistry.

REFERENCES

1. Chevallier A. *The Encyclopedia of Medicinal Plants*. London: Dorling Kindersley Ltd, 1996, 214.
2. Hoppe Heinz A. *Drogen Kunde*. Band 1 Angiospermen. 8. Auflage. Berlin, New York: Walter deGruyter, 1975, 531-532.
3. *** *Secrets et vertus des plantes médicinales*. Paris, Bruxelles, Montreal, Zurich: Sélection du Reader's Digest, 1985, 153.
4. Leclerc H. *Précis de Phytothérapie*. 5eme éd. Paris: Masson et Cie, 1973, 130.
5. Ody P. *The Complete Medicinal Herbal*. London, New York, Stuttgart: Dorling Kindersley Ltd, 1993, 152,174,181.
6. HodişanV, Popescu H. Uleiul volatil din *Geranium macrorrhizum* L. de provenienţă românească. *Clujul Medical* 1982; 55 (4): 316.

NOUTĂŢI

GASTRECTOMIA SUBTOTALĂ LAPAROSCOPICĂ vs. CONVENŢIONALĂ PENTRU CANCER GASTRIC DISTAL

Obiectivul acestui studiu a fost de a compara fesabilitatea şi supravieţuirea la 5 ani după gastrectomie subtotală radicală laparoscopică şirespectiv convenţională. Lucrarea cuprinde 59 pacienţi la care s-a practicat gastrectomie subtotală convenţională (29) şi laparoscopică (30). Au fost studiaţi mai mulţi parametri (date demografice, ASA, pTNM, tipul histologic, numărul limonodulilor rezecaţi, complicaţiile postoperatorii şi supravieţuirea la 5 ani) şi nu s-au constatat diferenţe semnificative statistic între cele două loturi. Concluzia studiului este că gastrectomia subtotală laparoscopică este fezabilă şi respectă criteriile oncologice; de asemenea, sângerarea intraoperatorie şi spitalizarea sunt mai reduse (Huscher CG, Mingoli A, Sgarzini G et al. Laparoscopic vs. Open Subtotal Gastrectomy for Distal Gastric Cancer: Five-Year Results of a Randomized Prospective Trial. *Ann Surg* 2005; 241 (2): 232-237).

R. Moldovanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 1

FARMACIE **ARTICOLE ORIGINALE**

A COMPARATIVE STUDY REGARDING THE MORPHOLOGICAL ALTERNATION ON THE GASTRIC LEVEL AFTER THE ADMINISTRATION OF PIROXICAM AND COMPLEXES WITH BIO-IONS Cu(II), Co(II), Zn(II) TO RATS

Doina Miere[1], Lorena Filip[1], I. Baba[2], Mariana Botoc[3], Elena Curea[1]
"Iuliu Haţieganu" University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca
School of Pharmacy
1 Department of
2 University of Agriculture and Veterinary Medicine Cluj-Napoca
3 Public Health Institute Cluj-Napoca

A COMPARATIVE STUDY REGARDING THE MORPHOLOGICAL ALTERNATION ON THE GASTRIC LEVEL AFTER THE ADMINISTRATION OF PIROXICAM AND COMPLEXES WITH BIO-IONS Cu(II), Co(II), Zn(II) TO RATS (Abstract): The complex combinations of Piroxicam (Pirox) with the metallic bioions: Cu(II), Co(II), Zn(II) have been obtained and defined in a previous stage by physical-chemical methods (IR, X, SM, CSS-UV, DTA, DTG), an toxicological and biochemical aspect. In this research are presented the results of the histological examinations at the level of stomach, for each compound, at 24 hours and at 7 days after the administration of the Piroxicam and of its complexes to rats. The tissues histopatological investigation has pointed out lesions the glandular stomach level (necrosis, ulcers) especially after the administration of the Piroxicam and of the Zn-Pirox complex. Name of these have been present after the administration of Cu-Pirox, Co-Pirox. **Key words**: PIROXICAM, COMPLEX COMBINATION OF PIROXICAM, RATS

The complex combination of Piroxicam with the metallic bioions Cu(II), Co(II), Zn(II) have been obtained and characterized in a previous stage by means of physical - chemical methods (IR, X, SM, CSS-UV, DTA, DTG) with regards to their toxicological and biochemical aspect. The reduced sharp toxicity of the complex combination indicated by the DL_{50} values that has been established on rats ($DL_{50} > 500$ mg/kg) and the results obtained in the pharmacological experiment regarding their anti-inflammatory effect, have constituted the premises for continuing our studies, taking into consideration the literature data regarding the effects of ligand and of the three trace elements used in the study. Literature data mention as main adverse reaction of Piroxicam disorders on the gastric level (1,2,4), mainly the peptic ulcer. The administration of Piroxicam under the form of its ion complexes of some trace elements such as Zn(II), Cu(II) or Co(II) may influence the effects of the drug (3).

It is to mention that, after the determination of the DL_{50}, an experiment of repeated doses has been made, in a 14 days period, on rats which have been daily administrated fractions representing 1/20 and 1/40 of DL_{50} with the purpose of monitoring how cheletation of Piroxicam influence its action on the important organ of incidence: stomach. Biochemical and morphological studies on the subjects have not revealed any alterations after this treatment.

In consequence, with the purpose of obtaining more information about the toxic potential of the complexes as compared to ligand, a new experiment has been made, in which quantities equal to DL_{50} of the studied substances have been administrated, in order to observe the alternations they induce on the incidence tissues every 24 hours and 7 days administration.

MATERIAL AND METHODS

5 groups of the 16 white wistar rats have been used, rats weighting between 150 - 180 gr : 1st group = witness ; 2nd group = Piroxicam, Terapia, Cluj-Napoca ; 3rd group = Cu - Pirox ; 4th group = Co - Pirox ; 5th group = Zn - Pirox ; kits for glucoses, lipids, cholesterol, proteins, phosphatase alkaline, GOT, GPT (I.C.C.F. Bucharest) ; microscope Olympus BX40F-3.

The complexes and the Piroxicam have been administrated in equal quantities of DL50/kg body weight. Some of the rats have been sacrificed through bleeding every 24 hours and those who have survived have been euthanasiated 7 days after the administration of Piroxicam and of the synthesized complexes.

Immediately after the sacrification there were prevailed samples of glandular stomach, fundical zone and gastro-esophagian mucous. The sections have been fixed in neutral formaldehyde 10 % and prelucrated afterwards using the paraffin technique.

The sections of 5-6 μm have been coloured by the haematoxylin-eosine (col. H-E) technique, tricom Masson and the PAS - orange reaction.

RESULTS AND DISCUSSION

The results of the histological investigations are presented apart for each complex, revealing alterations after 24 hours and after 7 days.

PIROXICAM : at 24 hours

- the gastric mucous of glandular type presented alterations of ulcerative type ; on most subjects the acute ulcer has penetrated the sub mucous, with edema, lymphocytary and eosinophilic infiltration to the muscle of the mucous. Many microhemorrages have been observed in the gastric mucous structures.
- the esophageal type of mucous has presented a discreet eosinophilic infiltration under the base layer. The exfoliating layer was abundant and hipocrom.

PIROXICAM : at 7 days

- the gastric mucous of esophageal type has presented sedimentations of the granular layer with abundance of eliding granules (fig. 1).

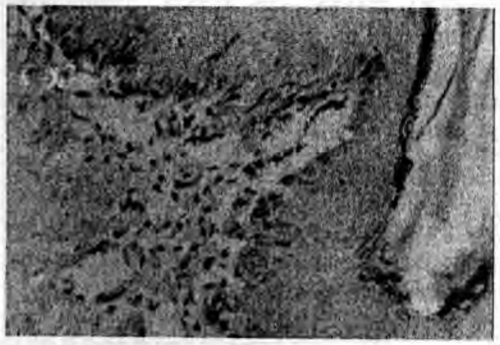


Fig. 1. Stomach, gastro-oesophagian mucous membrane with sub-epithelial oedema and a lymphogranulocitary infiltration, rat treated with Piroxicam, sacrified at 7 days. Col. H-E x250

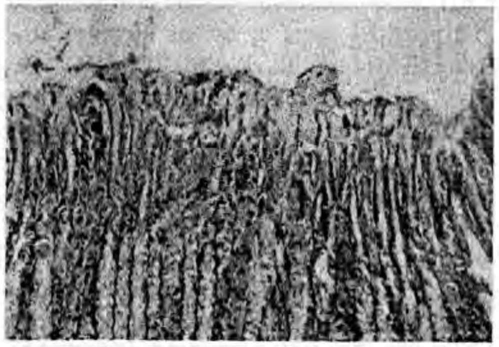


Fig. 2. Gastric mucous with a slight hypertrophy of the superficial epitelium without any modifications of the gastric glands, rat treated with Co-Pirox, sacrified at 7 days. R. PAS x100

Complex Co-PIROXICAM : at 24 hours

- the gastric mucous of glandular type has presented the prismatic epithelium with abundant cytoplasm ; parietal and main cells, gastric glands with normal aspect were visible in the glands.
- the gastric mucous of esophageal type has presented a well-developed epithelium with an abundant exfoliating layer. No alteration has been noticed.

Complex Co-PIROXICAM : at 7 days :

- the gastric mucous of glandular type has presented a high epithelium prismatic, with the gastric glands well developed, pointing out the principal and parietal cells. In the PAS - orange reaction it has been noticed a smooth layer of mucous.
- the gastric mucous of glandular type, the bottom zone has presented the hypertrophy of the mucous cells with the enlargement of the exfoliated glands fovee surface and the pointing out of the mucous cells (fig. 2). This has not presented histological alterations.
- the gastric mucous of the esophageal type has presented the quantitative and qualitative exfoliating layer with no alterations. The epithelium and the structures of this area presented no alteration.

Complex Cu-PIROXICAM : at 24 hours

- the gastric mucous of glandular type with prismatic epithelium, with a widely open and long fovee. With the PAS - orange reaction it has been easy to point out the principal and parietal cells in the glands.
- the gastric mucous of esophageal type has presented an edematous infiltration under the basal layer, in the presence of granulocite eosinofile.

Complex Cu-PIROXICAM : at 7 days :

- the mucous of glandular type : the epithelium has been high, prismatic, covered with a mucous layer. In the PAS - orange reaction, the mucous has been intensely positive on the surface and around the fovee. The glands have presented parietal and principal cells visible and with no alterations (fig. 3).
- the gastric mucous of esophageal type, has presented no alterations on the exfoliating layer and on the epithelium level.

Complex Zn-PIROXICAM : at 24 hours

- the mucous of glandular type has presented images of necrosis, sometimes profound, till the muscular level. The ulcers have presented a penetration tendency, emplying the total destruction of the glands and a faint granulocytary reaction. The micro hotbeds of the glandular type mucous (fig. 4).
- the mucous of esophageal type has presented a discreet sub-epithelial oedema and a reduced lymphogranulocytary reac-

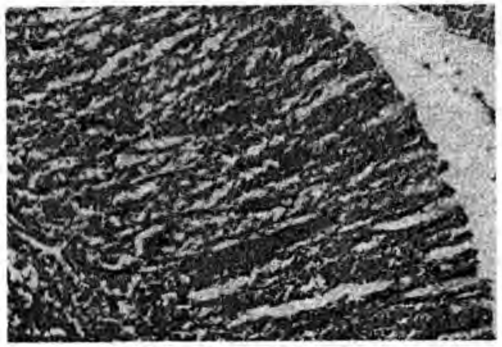


Fig. 3. Gastric mucous without any modifications, rat treated with Cu-Pirox, sacrified at 7 days. R. PAS x100

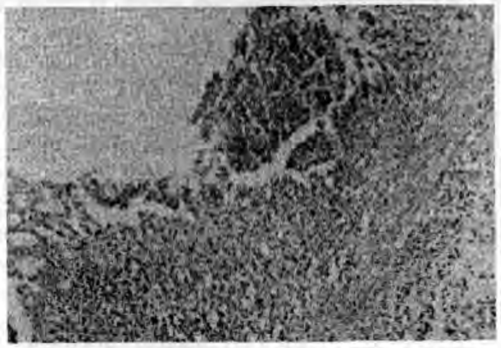


Fig. 4. Superficial gastric ulcer with mucous necrosis and lympho-granulocytar infiltrate, rat treated with Zn-Pirox, sacrified at 24 hours. Col. H-E x100

tion with the presence of eosinophils.

Complex Zn-PIROXICAM : at 7 days :

- the glandular type mucous : with prismatic, tall epithelium, with the structure typical for gastric glandes,the principal and parietal cells standing out.
- the gastric mucous of esophageal type has presented both the exfoliating layer and the whole epithelium with no alterations.

The complexes of Piroxicam with the Cu (II) and Co (II) ions, according to our histological investigations do not include hepatic or gastric alterations nor at 24 hours or at 7 days after administration.

CONCLUSION

In conclusion, the results of the histological investigations advice, with certainty, the Cu - Pirox and Co - Pirox complexes and the form complexes with the Cu ion.

REFERENCES

1. Al-Ghambdi MS, Dissanazake AS, Cader ZA, Jain S. Tenoxicam - induced gastropathy in the rat : a comparison with Piroxicam and Diclofenac sodium, and the Inhibitory effects of Ranitidine and Sucralfate. *J Int Med Res* 1991 ; 19 : 242-248.
2. Calin A, Moller PW, Savage RL, Wells JE. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and gastrointestinal toxicity. *Arthritis & Rheum* 1994 ; 37 (9) : 1412-1414.
3. Cini R, Giorgi G, Cinquantini A, Rossi C, Sabat M. Metal complexes of Antiinflammatory Drug Piroxicam. *Inorg Chem* 1990 ; 29 : 5197-5200.
4. Smith CM, Reynard AM. *Textbook of Pharmacology*. Philadelphia : WB Saunders, 1992.

NOUTĂŢI

EXTRAGEREA RAPIDĂ A COMPUŞILOR ESTROGENI DIN POMEGRANAT (PUNICA GRANATUM) UTILIZÂND DETECŢIA BIOCHIMICĂ ON-LINE CUPLATĂ LA SPECTROMETRIA DE MASĂ

Pe parcursul ultimului deceniu, interesul pentru flavonoide şi a posibilului rol în prevenirea afecţiunilor cardiovasculare şi a cancerului dependent de hormoni a crescut. Pentru a obţine o caracteristică rapidă a activităţii estrogenice în extractul descuamat de pomegranat, s-a utilizat detecţia biochimică on-line cuplată la spectrometria de masă (LC-BCD-MS). Amestecul a fost separat prin HPLC, apoi prezenţa compuşilor activi cunoscuţi sau necunoscuţi a fost detectată folosind o bioanaliză ß-estrogen (SR) on-line. Identitatea compuşilor fitoestrogenici a fost confirmată prin analiza LC-BCD-MS a soluţiei etalon, conţinând luteolin, quercetin şi kaempferol. Timpul de retenţie a compuşilor fitoestrogenici detectaţi în extractul descuamat de pomegranat este în concordanţă cu cel observat la proba etalon. În plus, bioactivitatea probei etalon s-a observat că este similară cu cea din extractul de pomegranat. Concluzii : Metoda LC-BCD-MS utilizată susţine avantajul atât a activităţii biologice cât şi a celei chimice. S-a obţinut o accelerare importantă a timpului necesar pentru obţinerea acestor compuşi. În extractul acid hidrolizat de pomegranat au fost detectaţi 3 compuşi estrogenici, folosind detecţia biochimică on-line cuplată la spectrometria de masă (LC- BCD-MS). Prezenţa luteolinului, kaempferolului şi a quercetinului în extractul descuamat de pomegranat nu a mai fost publicată până la acest articol (Van Elswik DA, Schobel UP, Lansky EP, Irith H, Van der Greef J. Rapid derepilation of estrogenic compunds in pomegranate (*Punica granatum*) using on-line biochemical detection coupled to mass spectrometry. *Phytochemistry* 2004 ; 65 : 233-241).

Ana-Maria Dănilă

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 1

FARMACIE

ARTICOLE ORIGINALE

ACTIVITATEA MEROPENEMULUI ASUPRA STAFILOCOCILOR

Antonia Poiată, Cristina Tuchiluş, Andreea Costea, D. Buiuc
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Farmacie
Disciplina de Microbiologie

MEROPENEM ACTIVITY AGAINST STAPHYLOCOCCI (Abstract): Meropenem is a new carbapenem with excellent activity against different Gram-negative and Gram-positive bacteria. Its good antibacterial activity is closely related to high hydrolysis resistance by bacterial beta-lactamases. The aim of this study was to evaluate antimicrobial activity of meropenem by comparison that of oxacillin, gentamicin, clarithromycin and ciprofloxacin against 458 staphylococci collected during 2004 period from healthy individuals. Minimum inhibitory concentrations were determined by agar dilution technique. Meropenem has an activity clearly superior to the other tested agents. Resistance rate is zero for all investigated strains. **Key words**: MEROPENEM, STAPHYLOCOCCI, MINIMUM INHIBITORY CONCENTRATION

Carbapenemele sunt antibiotice betalactamice care au înlocuit în nucleul betalactamic, sulful din poziţia 1 cu un atom de carbon şi o legatură nesaturată între atomii de carbon 2 şi 3.

Antibioticele beta-lactamice au acţiune bactericidă prin interacţiunea cu proteinele de legare a penicilinelor (PLP) din membrana citoplasmatică şi afectarea sintezei componenţilor peretelui celular. Carbapenemele au un spectru larg de activitate, aspect deosebit de important, deoarece majoritatea infecţiilor dobândite în spital sunt cauzate de diferite bacterii Gram pozitive şi Gram negative, aerobe şi anaerobe. Din acest grup fac parte tienamicinele, acidul olivanic, carpetimycinele, asparenomycinele şi alţi compusi semisintetici.

Meropenemul diferă de imipenem prin afinitatea faţă de PLP şi 1a, 1b şi 3 din *Escherichia coli*, PLP 2 şi 3 din *Pseudomonas aeruginosa* şi PLP 1, 2 şi 4 din *Staphylococcus aureus* (1).

Este deosebit de rezistent la acţiunea beta-lactamazelor, inclusiv a beta-lactamazelor cu spectru larg derivate din grupul TEM, care au capacitatea de a hidroliza numeroase cefalosporine cu spectru extins şi aztreonamul (2). Ca şi imipenemul, meropenemul este inductor pentru unele betalactamaze mediate cromozomal din clasa 1 (3). Spre deosebire de imipenem, care este metabolizat de enzima renală dehidropeptidaza-I şi ca urmare trebuie administrat în asociere cu inhibitorul acestei enzime, cilastatin, meropenemul este stabil la acţiunea dehidropeptidazelor renale.

Scopul studiului este de a investiga activitatea *in vitro* a meropenemului asupra unor izolate comunitare de stafilococi.

MATERIAL ŞI METODE

Agenţi antimicrobieni. Soluţia proaspată de meropenem (Zeneka, Macclesfield Cheshire UK) a fost preparată în tampon fosfat (pH 7,5). Limitele concentraţiilor testate s-au încadrat între 0.03-32 mg/l.

Tulpini bacteriene

Am investigat 458 izolate de stafilococi (116 stafilococi coagulazo-pozitivi şi 342 stafilococi coagulazo-negativi) obtinuţi în 2004, de la persoane sănatoase. Ca tulpină de referinţă am utilizat *Staphylococcus aureus* ATCC 25923.

Testarea sensibilităţii

Concentraţiile minime inhibitorii (CMI) le-am determinat prin metoda diluţiilor în agar Mueller-Hinton (Oxoid U.K.) conform recomandărilor National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS, 2001) (4). Inoculul aplicat pe suprafaţa plăcilor a avut densitatea de aproximativ 10^4 UFC/spot. Rezultatele au fost înregistrate după incubare peste noapte. CMI a fost definită ca find cea mai mică concentraţie de antibiotic care inhibă creşterea bacteriană vizibilă. Rezultatele au fost interpretate conform criteriilor oficiale; rata de rezistenţă a fost evaluată pe baza breakpoint pentru categoria sensibil (≤ 4 mg/l).

REZULTATE

Detalii privind activitatea meropenemului asupra izolatelor comunitare de stafilococi sunt prezentate în tabelul I.

Meropenemul este deosebit de activ asupra stafilococilor, izolate comunitare, cu valori ale CMI care nu depăşesc 0,25 mg/l.

Sensibilitatea celor 458 izolate de stafilococi la meropenem, comparată cu a altor agenţi antimicrobieni este prezentată în tabelul II.

Activitatea antimicrobiană *in vitro* a meropenemului exprimată ca valori ale CMI care inhibă 50% respectiv 90% din izolate, limitele CMI si procentele de rezistenţă, arată că meropenemul are o acţiune foarte bună asupra stafilococilor. În lotul investigat nu am găsit izolate de stafilococi rezistenţi la meropenem (CMI= 0,06-0,25 mg/l). Oxacilina, gentamicina şi ciprofloxacinul au manifestat acţiune similară asupra stafilococilor coagulazo-pozitivi, cu un procent foarte mic de rezistenţă (1,7%). Claritromicina nu a fost deosebit de activă asupra stafilococilor - CMI 90 de 32 mg/l, au depăsit de 16 ori valoarea impusă de normativul NCCLS ca breakpoint pentru sensibilitate (≤ 2 mg/l).

TABELUL I

Activitatea meropenemului asupra stafilococilor. Rezultatele sunt reprezentate ca procente cumulative ale frecvenţei CMI

Microorganism	% cumulativ al frecvenţei CMI (mg/l)								
	0,06	**0,125**	**0,25**	**0,5**	**1**	**2**	**4**	**8**	**16**
Stafilococi coagulazo-pozitivi (116)	46,5	91,4	100						
Stafilococi coagulazo-negativi (342)	49,7	93,6	100						

TABELUL II

Activitatea comparată *in vitro* a meropenemului asupra izolatelor comunitare de stafilococi

Microorganism	**Agent antimicrobian**	**CMI (mg/l)**		**Limite ale CMI**	**% rezistenţa**
		CMI 50	**CMI 90**		
Stafilococi coagulazo-pozitivi (116)	Meropenem	0,06	0,125	0,06-0,25	0
	Oxacilina	0,5	1	0,25-4	1,7
	Claritromicina	0,5	32	0,25-32	31
	Gentamicina	0,25	1	0,06-32	1,7
	Ciprofloxacin	0,125	0,25	0,06-2	1,7
Stafilococi coagulazo-negativi (342)	Meropenem	0,06	0,125	0,06-0,25	0
	Oxacilina	0,5	1	0,25-16	6,4
	Claritromicina	0,5	32	0,25-32	42
	Gentamicina	0,25	1	0,25-64	3,5
	Ciprofloxacin	0,125	0,25	0,06-2	3,5

TABELUL III

Activitatea meropenemului şi a altor agenţi antimicrobieni asupra izolatelor de stafilococi cu sensibilitate diferită la oxacilină

Izolate	**Agent antimicrobian**	**CMI 50 (mg/l)**	**CMI 90 (mg/l)**
Stafilococi coagulazo-pozitivi oxacilin-sensibili (n=88)	Meropenem	0,06	0,125
	Oxacilina	0,5	1
	Claritromicina	0,5	32
	Gentamicina	0,25	1
	Ciprofloxacin	0,125	0,25
Stafilococi coagulazo-pozitivi oxacilin-rezistenţi (n=28)	Meropenem	0,06	0,125
	Oxacilina	4	4
	Claritromicina	0,5	0,5
	Gentamicina	1	1
	Ciprofloxacin	0,125	0,125
Stafilococi coagulazo-negativi oxacilin-sensibili (n=320)	Meropenem	0,06	0,125
	Oxacilina	0,5	1
	Claritromicina	0,5	32
	Gentamicina	0,25	1
	Ciprofloxacin	0,125	0,25
Stafilococi coagulazo-negativi oxacilin-rezistenţi (n=22)	Meropenem	0,06	0,125
	Oxacilina	4	8
	Claritromicina	0,5	32
	Gentamicina	0,5	2
	Ciprofloxacin	0,06	0,5

Procentele de rezistenţă ale stafilococilor coagulazo-negativi faţă de oxacilină, claritromicină, gentamicină şi ciprofloxacin au fost mai mari, comparativ cu cele înregistrate pentru stafilococii coagulazo-pozitivi.

Meropenemul a fost activ asupra tuturor izolatelor de stafilococi oxacilin-rezistenţi (tab. II).

Toate izolatele de stafilococi oxacilin-sensibili sunt concomitent sensibili şi la gentamicină, respectiv ciprofloxacin.

Stafilococii coagulazo-negativi oxacilin-rezistenţi au valori CMI 90 pentru claritromicină de 32 mg/l, de 16 ori mai mare comparativ cu breakpoint stabilit de normative pentru sensibilitate.

DISCUŢII

Pătrunderea bună în celula bacteriană, stabilitatea la beta-lactamaze şi afinitatea pentru PLP esenţiale, justifică acţiunea bactericidă asupra unui numar mare de specii microbiene (5). Stafilococii reprezintă o cauză importantă a infecţiilor comunitare sau dobândite în spital. Încă din perioada de început a utilizarii penicilinei au apărut tulpini producătoare de penicilinaze care hidrolizează nucleul beta-lactamic. În 1960 Rolinson et al. (6) descoperă o nouă penicilină, meticilina, deosebit de eficientă asupra stafilococilor rezistenţi la penicilină.

Meropenemul are o acţiune excelentă

asupra stafilococilor, cu valori ale CMI 90 de 0,125 mg/l, chiar şi în cazul izolatelor oxacilin-rezistente. Rezultatele obţinute sunt în concordanţă cu cele comunicate de alţi autori. Neu (1994) (7) găseşte pentru un număr de 2007 de izolate de *Staphylococcus aureus* valoarea CMI 90 de 0,25 mg/l. Valori similare ale CMI 90 ale meropenemului sunt comunicate de Bille si Glauser (1992) (8). Un studiu efectuat pe durata de 3 ani privind sensibilitatea *S. aureus* la meropenem, izolate din secţii de terapie intensivă indică valori ale CMI 90 de 0,25 mg/l (9).

Activitatea *in vitro* a meropenemului, comparată cu a oxacilinei, claritromicinei, gentamicinei şi ciprofloxacinului, demonstrează că acesta este cel mai activ, cu valoarea cea mai mică a CMI 90 (0,125 mg/l).

În studiul nostru claritromicina este mai putin activă, comparativ cu ceilalti agenţi investigaţi, asupra izolatelor comunitare de stafilococi, oxacilin-sensibili şi oxacilin-rezistenti valoarea CMI 90 este similară (32 mg/l).

În concluzie, meropenemul a fost activ la concentraţii < 0,25 mg/l asupra tuturor izolatelor comunitare de *Staphylococcus* spp. investigate, indiferent de sensibilitatea sau rezistenţa acestora la oxacilină. Proprietăţile farmacocinetice, eficienţa antimicrobiană deosebită (valori foarte mici ale CMI) fac ca meropenemul sa fie o bună alternativă în terapia infecţiilor serioase cauzate de stafilococi.

BIBLIOGRAFIE

1. Sumita Y, Inoue M, Mitsuhashi S. In vitro antibacterial activity and beta-lactamase stability of a new carbapenem SM 7338. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989 ; 8 : 908-916.
2. Edwards JR, Turner PJ, Wannop C et al. In vitro antibacterial activity of SM-7338, a carbapenem antibiotic with stability to dehidropeptidase I. *Antimicrob Agents Chemother* 1989 ; 33 : 215-222.
3. Sunagawa M, Matsumura H, Inoue T, Tukasawa M, Okuda T. SM-7338 a new carbapenem antibiotic : structure-activity relations and physiochemical properties (abst. 752). In : *Proccedings and Abstracts of the Twenty-Seventh Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New-York, 1987.* Washington, DC : American Society for Microbiology 1987 ; 228.
4. National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2002. Methods for dilution antimicrobial tests for bacteria that grow aerobically. Approved Standard M7-A5. National Committee for Clinical Laboratory Standard.
5. Appelman MD, Cherubin CE, Haseltine PNR, Stratton CW. Susceptibility Testing of *Listeria monocytogenes* : a reassessement of bactericidal activity as a predictor for clinical outcome. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1991 ; 14 : 311-317.
6. Rolinson GN, Stevens S, Batchelor FR, Wood SC, Chain EB. Bacteriological studies on a new penicillin-BRL 1241. *Lancet* 1960 ; ii : 564-567.
7. Neu HC. Why carbapenems ? *Curr Opin Infect Dis* 1994 ; 7 (suppl. 1) : S3-S10.
8. Bille J, Glauser MP. In vitro activity of meropenem compared to that of imipenem and other antibiotics on 363 recent clinical isolates. *Rev Esp Quimioterap* 1992 ; 5 (suppl 4) : 41-43.
9. Turner PJ, Greenhalg JM, Edwards JR, Mc Kellar J. MYSTIC (Meropenem yearly susceptibility test information collection) programme. *Intern J Antimicrob Agents* 1999 ; 13 : 117-125.

BIOINGINERIE **ARTICOL ORIGINAL**

EVALUAREA TENSIUNILOR REMANENTE

O. Ciobanu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Bioinginerie medicală
Disciplina Design tehnico-medical

RESIDUAL STRESS EVALUATION (Abstract) : Paper presents the results of an international research project carried out by author in the laboratories of The University of Pisa, Italy and funded by NATO. Research showed the feasibility of the measurement of residual stress up to 90% of the material yields strength using a four gages rosette and analytical relations. This new method can be used with an improved accuracy in residual stress measurements in bones, prosthesis and implants. **Key words** : RESIDUAL STRESS, MEASUREMENT, PROSTHESIS, IMPLANTS

Tensiunile remanente sunt tensiuni mecanice care apar în corpurile fizice după încetarea acţiunii unor factori externi de tipul forţelor, temperaturilor etc.

Tensiunile remanente sunt semnalate în pereţii vaselor de sânge, în inimă, în esofag în intestine şi în epidermă. Nivelul acestor tensiuni este într-o continuă schimbare fiind influenţat de apariţia sau resorbţia continuă a celulelor care formează suprafeţele organelor sau ale ţesuturilor.

Tensiunile remanente pot apărea şi în zonele de contact dintre proteze sau implanturi şi suprafeţele anatomice, iar în unele cazuri în proteze şi implanturi datorită unor imperfecţiuni de fabricaţie.

În cazul protezei de şold, tensiunile remanente pot apărea în stratul de ciment din jurul protezei atât în timpul polimerizării (contracţie), cât şi în timpul vindecării suprafeţelor anatomice. Astfel de tensiuni se suprapun peste sarcinile dinamice ducând la o suprasolicitare a zonelor de contact dintre proteză şi suprafeţele anatomice, conducând la iniţierea unor fisuri sau rupturi.

În cazul protezelor de şold fără ciment, performanţele protezei sunt influenţate de stabilitatea iniţială din perioada post operatorie. Pentru obţinerea unei stabilităţi mai îndelungate, se recomandă în cazul protezei fără ciment, eliminarea jocului dintre os şi proteză în perioada post-operatorie. Un joc prea mare împiedică calcifierea ţesutului în pori şi ca rezultat apare numai o fixare cu ţesut fibros (1).

În general, protezele fără ciment sunt proiectate astfel încât între os şi proteză apare o strângere, care are ca efect eliminarea microdeplasărilor stimulându-se astfel osificarea. Strângerea echivalează cu prezenţa unor tensiuni remanente de comprimare. În practică nu se cunoaşte dacă jocul proiectat este la fel cu jocul real dintre proteză şi os. Un joc de strângere de 0,1 mm poate duce în unele cazuri la o creştere a tensiunilor remanente cu 70% (2).

Osul are însă un comportament elasto-plastic care poate duce la eliminarea tensiunilor remanente. În unele experimente s-a observat diminuarea tensiunilor de comprimare dintr-un os tensionat mecanic şi atingerea unei valori limită în câteva minute (3).

În cazul protezelor sau a implanturilor metalice, tensiunile remanente apar în interiorul acestora ca urmare a condiţiilor de fabricare, datorită materialului utilizat şi datorită condiţiilor de montare. Tensiunile remanente apar încă de la elaborarea materialului metalic fiind determinate de răcirea neuniformă a semifabricatului la turnare. Procedeele de elaborare a formei finale duc la inducerea unor tensiuni remanente prin intermediul sculelor aşchietoare sau a dispozitivelor de şlefuire care produc o încălzire neuniformă. O mare parte din tensiunile remanente apar la montaj, ca în cazul asamblărilor cu joc de strângere.

Tensiunile remanente pot avea atât efecte utile cât şi efecte nedorite. În anumite situaţii, tensiunile remanente pot deveni un avantaj în exploatarea unor dispozitive. Astfel, proteza de şold fără ciment şi aplicarea unor tensiuni remanente de strângere duc la eliminarea mobilităţii protezei cu efect benefic în osificarea şi stabilitatea protezei pe termen lung.

Utilizarea unui implant sau a unei proteze cu tensiuni remanente mari duce în general la scurtarea duratei de întrebuinţare a acesteia întrucât se va deteriora mai repede. S-au constatat, în câteva cazuri, ruperea unor implanturi sau proteze datorită apariţiei unor tensiuni remanente prea mari. Tensiunile remanente din metale pot fi detectate şi se pot aplica tratamente speciale de eliminare a acestora.

MATERIAL ŞI METODĂ

Metodele de măsurare a tensiunilor remanente din materialele metalice sau nemetalice pot fi clasificate în :

- metode distructive (presupun tăierea unei bucăţi din material) ;
- metode semidistructive (presupun găurirea materialului) ;
- metode nedistructive (fără pierdere de material).

Metodele semidestructive sunt cele mai răspândite şi au la bază măsurarea deformării materialului cu tensiuni remanente în urma executării unei găuri cu un diametru de circa 2-6 mm. Măsurarea deformării se face cu ajutorul unor mărci tensometrice lipite de suprafaţa materialului, în jurul găurii. Această metodă, numită şi a rozetei tensometrice, este singura metodă de evaluare a tensiunilor remanente care este standardizată şi descrisă foarte precis (4).

Mărcile tensometrice utilizate în această metodă pot măsura numai tensiuni într-un domeniu restrâns, între 0 şi 50 % din tensiunea maximă admisibilă pentru materialul testat. Tensiunea maximă corespunde apariţiei fenomenului de plasticitate, materialul pierzând calităţile iniţiale de elasticitate.

O nouă metodă de măsurare, care permite extinderea domeniului de măsurare de la 50% la circa 90% din rezistenţa maximă admisibilă, a fost studiată şi dezvoltată în cadrul unui proiect de cercetare internaţională NATO realizat de autor, ca reprezentant al UMF Iaşi, în cursul anului 2002 la Universitatea din Pisa, Italia. Proiectul de cercetare a fost finanţat în urma câştigării unui concurs internaţional de proiecte organizat sub egida NATO.

Metoda studiată a permis găsirea unor soluţii practice de extindere a domeniului de măsurare în cazul rozetelor tensometrice cu patru mărci. Metoda de evaluare a tensiunilor remanente cu ajutorul rozetei tensometrice prevede amplasarea mărcilor tensometrice în jurul unui punct, sub forma unei rozete.şi conectarea electrică la un aparat de măsurare numit şi punte electronică.

În fig. 1 este prezentat un model de amplasare a mărcilor pe suprafaţa de evaluat.

În mijlocul rozetei se practică o gaură cu ajutorul unui dispozitiv de găurire cu turaţie foarte mare reglat în aşa fel încât să nu introducă noi tensiuni prin operaţia de găurire. Gaura se poate executa în două variante : cu străpungerea materialului sau fără străpungerea materialului (gaură oarbă). În urma găuririi, materialul se relaxează şi are loc o deformare uşoară a materialului care este sesizată de fiecare marcă tensometrică din rozetă.

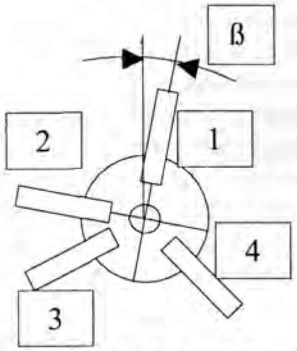


Fig. 1. Amplasarea mărcilor traductoare în rozetă

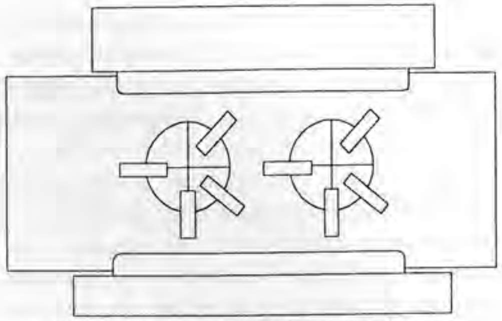


Fig. 2. Forma epruvetelor şi amplasarea rozetelor

Deformările sesizate de mărcile tensometrice pot fi transformate în tensiuni cu ajutorul unor formule consacrate.

REZULTATE

În cursul determinărilor experimentale efectuate în laboratoarele de încercări ale Universităţii din Pisa s-au utilizat 12 plăci (epruvete) cu forma din figura 2 pe care s-au montat câte două rozete tensometrice, fiecare placă având o anumită valoare pentru unghiul ß (fig. 1).

Pentru efectuarea încercărilor a fost întocmit un program de operaţiuni care să permită solicitarea epruvetelor într-o anumită ordine şi cu anumite sarcini mecanice. Dispozitivele de solicitare mecanică au fost coordonate prin intermediul calculatorului.

Interpretarea volumului mare de date obţinute în urma încercărilor experimentale a permis confirmarea teoriei referitoare la posibilitatea extinderii gamei de măsurare a tensiunilor de la 50% la 90% din rezistenţa maximă admisibilă a materialului.

Interpretarea datelor experimentale a permis stabilirea următoarelor erori care pot influenţa măsurările :

- erori datorate imperfecţiunii găurii executate în mijlocul rozetei ;
- erori datorate coeficienţilor de aproximare utilizaţi în calcule ;
- erori datorate alegerii unor parametri ai materialului
- erori în orientarea mărcilor etc.

S-a constatat că dacă se iau toate măsurile pentru diminuarea acestor abateri, eroarea de apreciere a tensiunilor remanente prin această metodă (rozetă cu patru mărci), în apropierea rezistenţei maxime admisibile a materialului, nu depăşeşte 5%.

Tensiunile remanente, în cazul apropierii de limita rezistenţei admisibile, se calculează în această metodă cu ajutorul unor relaţii care permit corectarea indicaţiilor furnizate de mărcile tensometrice (5).

DISCUŢII ŞI CONCLUZII

Metoda utilizată în aceste cercetări deschide noi perspective în cazul evaluării tensiunilor remanente din implanturi, proteze sau oase. Mărirea domeniului de măsurare permite utilizarea metodei rozetei la evaluarea tensiunilor remanente într-o gamă de valori între 0 şi 90% din limita de rezistenţă a materialelor cu o eroare de maxim 5%.

Cercetările efectuate asupra prezenţei tensiunilor remanente în oase (6) sau modelările comportării oaselor prin metoda elementelor finite (7) se pot relua în condiţiile creşterii preciziei şi a domeniului de măsurare în metoda de măsurare cu ajutorul rozetelor tensometrice.

În cazul protezelor şi a implanturilor, pot fi evaluate mai precis tensiunile remanente rezultate în acestea în urma proceselor de fabricaţie. Pot fi determinate punctele în care apar de regulă aceste tensiuni şi se pot lua măsuri de eliminare a tensiunilor remanente prin aplicarea unor procedee de detensionare termică sau prin vibraţii. Detectarea prezenţei tensiunilor remanente nedorite şi eliminarea acestora duc în final la creşterea preţului de cost, dar au principalul merit că duc la creşterea siguranţei şi a duratei în exploatare.

Evaluarea şi cunoaşterea locurilor de concentrare a tensiunilor remanente permit şi o reproiectare raţională a protezelor şi a implanturilor. Printr-un design adecvat, se pot alege forme sau contururi care contribuie la eliminarea riscului de apariţie a tensiunilor remanente în proteze şi implanturi.

BIBLIOGRAFIE

1. Hollister SJ, Kikuchi N, Goldstein SA. Bone Ingrowth Processes Produce a Globally Optimized Structure. *J Biomech* 1993 ; 26 (4-5) : 391-407.
2. Taylor M. PhD Thesis. University of London, 1997.
3. Guldberg RE, Richards M, Caldwell NJ, Kuelske CL, Goldstein SA. Trabecular Bone Adaptation to Variations in Porous-Coated Implant Topology. *J Biomech* 1997 ; 30 (2) ; 147-151.
4. ASTM E 837-99 Standard method for determining residual stress.
5. Beghini M, Bertini L. Numerical Analysis of Plasticity Effects in the Hole-Drilling Residual Stress Measurements. *J Testing Evaluation* 1994, 522-529.
6. Adachi T, Tanaka M, Tomita Y. Uniform Stress State in Bone Structure With Residual Stress. *Transactions of ASME* 1998 ; 120 : 342-347.
7. Tanaka M, Adachi T. Preliminary Study on Mechanical Bone Remodeling Permiting Residual Stress. *JSME Int J* 1994 ; A37 (1) : 87-95.

NOUTĂŢI

INVESTIGAŢII *IN VIVO*, PRIN PET, A REGLĂRII ESTROGENICE A EXPRESIEI RECEPTORILOR LA ANGIOTENSINĂ

Sistemul renină-angiotensină (RAA) este considerat un mediator al efectelor cardiovasculare ale estrogenilor, iar expresia receptorilor tip 1 la angiotensină (R-AT1) pare a fi elementul central al acestei medieri. Un grup de cercetători a folosit tomografia prin emisie de pozitroni (PET), metodă imagistică neinvazivă, pentru a studia efectele estrogenilor asupra receptorilor AT1. În acest sens, s-au efectuat măsurători PET, în dinamică, a R-AT1 la câine, folosindu-se, ca radiotrasor, un antagonist radiomarcat pentru AT1 (^{11}C-Lys 598884) ; măsurătorile au fost efectuate timp de 2 săptămâni după ovarectomie şi administrare de 17-beta estradiol (E2). Graficele radioactivitate-timp obţinute la nivelul rinichilor şi a glandelor suprarenale au demonstrat o expresie scăzută a receptorilor în cazul administrării de estrogeni. Aceste rezultate *in vivo* au fost corelate cu cu rezultatele obţinute *in vitro*, prin RIA, realizată cu ^{125}I-AngII, care au demonstrat o scădere a R-AT1 în glandele adrenale (35%), glomerul (30%), miocard (35%), şi ficat (21%) în perioadele cu administrare de estrogeni, comparativ animalelor în depleţie de estrogeni (Owonikoko TK, Fabucci ME, Brown PR et al. *In vivo* Investigation of Estrogen Regulation of Adrenal Angiotensin (AT1) Receptor Expression by PET. *J Nucl Med* 2004 ; 45 (1) : 94-97).

Cipriana Ştefănescu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 1

CARACTERISTICI FUNCŢIONALE ALE RECEPTORILOR PENTRU NUCLEOTIDE ÎN NEUTROFILELE UMANE

O. Bredeţean[1], Fl. Tuluc[2], Al.D. Ciochină[3], Gh. Iacob[4], J. Meshki[2], S.P. Kunapuli[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Bioinginerie Medicală
1 Disciplina Farmacologie
3 Disciplina de Fiziologie normală şi patologică
4 Disciplina Electronică
Temple University Medical School Philadelphia
2 Department of Physiology

FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF NUCLEOTIDE-RECEPTORS IN HUMAN NEUTROPHILS (Abstract) : Nucleotides are important extracellular signaling molecules. It has been established that nucleotides are released from damaged cells, activated platelets and endothelial cells. Thus, at the site of vascular injury, the concentrations of extracellular nucleotides can become elevated. Nucleotides have been shown to cause mobilization of intracellular calcium, upregulation of Mac-1 (CD11b/CD18), degranulation, and chemotaxis in human neutrophils. The goal of this work is to investigate the functional characteristics of nucleotide-receptors in human neutrophils. Nucleotides (ATP and UTP), caused intracellular calcium mobilization in a dose dependent manner. Pharmacological characterization using selective agonists (ATP, UTP), pertussis toxin in human neutrophils and human astrocytoma cells 1321N1 stably expressing $P2Y_2$ or $P2Y_4$ receptors, revealed that human neutrophils express only functional $P2Y_2$ receptors. Treatment of neutrophils with pertussis toxin causes a partial inhibition of nucleotide-induced calcium mobilization. Similarly, by using 1321N astrocytoma cells expressing the $P2Y_2$ receptor we confirmed that calcium mobilization is only partially inhibited by pertussis toxin. The partial resistance of $P2Y_2$-mediated intracellular calcium mobilization suggests that this receptor subtype is coupled not only to a Gi protein, but also to a protein belonging to the Gq-family (most likely G_{16}). In conclusion, we have shown that human neutrophils express functional $P2Y_2$ receptors and all the nucleotide responses are mediated by $P2Y_2$ receptor subtype and that $P2Y_2$ receptors are the functional able to trigger intracellular signaling event in human neutrophils through dual activation of different G proteins. **Key words** : P2Y RECEPTORS, INTRACELLULAR CALCIUM, 1321N1 CELLS, HUMAN NEUTROPHILS

Leucocitele polimorfonucleare sunt fagocite diferenţiate terminale ce acţionează ca primă linie de apărare a gazdei împotriva microorganismelor patogene (1). Polimorfonuclearele neutrofilele (PMN), sunt responsabile de mobilizarea moleculelor din plasmă şi a altor leucocite în zona de distrugere tisulară sau infecţie. În mod normal neutrofilele circulă în stare inactivă, dar răspund rapid la stimulii inflamatori (cum ar fi chemoatractanţii), migrând în ţesuturi unde fagocitează patogenii precum şi resturile necrotice.

Este bine stabilit că nucleotidele extracelulare sunt eliberate secundar lezării trombocitelor şi celulelor endoteliale (2,3), aşa încât la locul leziunii concentraţia extracelulară a acestora poate deveni foarte crescută. S-a arătat că nucleotidele determină mobilizarea calciului intracelular (4), creşterea MAC-1 (CD11b-CD18) (5), degranularea (6) şi chemotaxisul (7) în neutrofilele umane. În plus, s-a arătat că pretratamentul neutrofilelor izolate cu nucleotide amplifică arderile oxidative induse de formil-Met-Leu-Phe (fMLP) (8,9) şi determină degranularea PMN (10,11). Creşterea Ca^{2+} este mediată de activarea unei proteine G sensibilă la *toxina pertussis*, care la rândul ei activează cascada fosfoinozitid-fosfolipazei C (4,6,12,13). Răspunsul Ca^{2+} este similar cu cel observat după utilizarea factorului chemotactic fMLP (14).

Nucleotidele se leagă la receptorii P2, receptori ce sunt clasificaţi în două subtipuri distincte - receptori P2X şi P2Y. P2X sunt cuplaţi cu canale permeabile pentru Na$^+$ şi K$^+$ în timp ce P2Y sunt receptori cuplaţi cu proteine G (GPCR). Mai mult, a fost clonat şi determinat profilul farmacologic pentru câteva subtipuri de receptori P2X şi P2Y (15). Receptorii P2Y sunt caracterizaţi prin răspunsul la câţiva agonişti selectivi şi prin ordinul de mărime al potenţei agoniştilor. Receptorul P2Y$_2$ este activat în mod egal de uridină şi adenină trifosfat (ATP=UTP). Receptorul P2Y$_4$ este activat puternic de UTP şi mai puţin de ATP şi nu este activat de UDP (UTP>ATP) în timp ce receptorul P2Y$_6$ este intens activat de UDP, moderat activat de UTP şi slab activat de ADP (UDP>UTP>ADP) (16). Cu excepţia receptorului P2Y$_1$, nu există antagonişti specifici pentru receptorii P2Y. Analiza prin „reverse transcription - polimerase chain reaction" (RT-PCR), a evidenţiat că neutrofilele umane exprimă receptori P2Y$_2$, P2Y$_4$, P2Y$_6$ şi P2Y$_{11}$ (17,18,19,20,21, 22,23). Receptorii P2Y$_1$, P2Y$_4$ şi P2Y$_6$ sunt cuplaţi cu proteina Gq prin intermediul căreia este activată fosfolipaza C determinând formarea de IP$_3$ şi mobilizarea Ca^{2+} intracelular (4,24).

Se cunoaşte că neutrofilele posedă câteva subseturi de granule ce includ granule primare, secundare, terţiare şi vezicule secretorii (1). Evenimentele „semnal" dintre activarea GPCRs şi degranulare sunt aproape necunoscute. În afară de creşterea calciului intracelular (4), s-a arătat că membri ai familiei protein-kinazelor activate de mitogeni (MAPK) ce includ kinazele reglate de semnale extracelulare 1 şi 2 (Erk 1 şi Erk 2), kinazele c-Jun cu azot terminal (JNKs) şi p38 MAPK, mediază exocitoza granulelor primare indusă de fMLP cât şi alte răspunsuri funcţionale ale neutrofilelor (25,26,27).

Scopul prezentului studiu a fost de a caracteriza subtipurile de receptori P2Y funcţionali din neutrofilele umane. Anterior, câţiva cercetători au identificat receptorul P2u în neutrofile, ce determină creşterea calciului intracelular ca răspuns la ATP şi UTP, utilizând *toxina pertussis* (6, 8,28,29). Cercetări ulterioare în domeniul receptorilor P2 au identificat alţi receptori P2Y ce pot fi stimulaţi de ATP şi/sau UTP (de exemplu P2Y$_4$, P2Y$_6$, P2Y$_{11}$) (16). Aici demonstrăm pentru prima dată că neutrofilele umane exprimă, funcţional, receptori P2Y$_2$ dar nu şi receptori P2Y$_1$, P2Y$_4$, P2Y$_6$ sau P2Y$_{11}$.

MATERIALE ŞI METODE

Reactivi: ATP, ADP, UTP, fMLP, N-(metoxisuccinil)-Ala-Ala-Pro-Val p-nitroanilida, şi albumină serică bovină (BSA), au fost obţinute de la Sigma (St.Louis, MO). Dextranul T500 şi Ficol-Paque au fost obţinute de la Amersham Biosciences (Piscataway, NJ), Fura-2 AM de la Molecular Probes (Eugene, OR), hexokinaza de la Hoffman-La Roche Inc. (Nutley, NJ). ADP şi UDP au fost incubate cu hexokinază (10U-ml) şi glucoză (200μM) timp de o oră pentru a înlătura nucleotidele trifosfatate contaminante (30).

Celulele tumorale umane 1321N1 (astrocitom), ce exprimă stabil receptori P2Y$_4$ au fost oferite de Dr.Kendall T. Harden de la Universitatea North Carolina (Chapel Hill, NC). Generarea de celule de astrocitom 1321N1 ce exprimă stabil receptori P2Y$_2$ a fost realizată la Departamentul de Fiziologie al Temple University Medical School (Philadelphia, PA), după metode utilizate anterior şi de alţi cercetători (31,32).

Izolarea neutrofilelor: sângele venos a fost recoltat, de la subiecţi sănătoşi, în tuburi de polipropilenă conţinând ACD ca anticoagulant (1.5% acid citric, 2.5% citrat de sodiu, 2% dextroză). Sângele a fost amestecat cu un volum egal de dextran T500 3% în soluţie salină. Pentru sedimentarea eritrocitelor, tuburile au fost menţinute la temperatura de 4°C timp de 20 minute după care plasma conţinând leucocitele a fost supusă centrifugării pe Ficol-Paque la 400 x *g* timp de 45 minute (centrifugare în gradient de densitate). Peleta conţinând neutrofilele a fost colectată şi eritrocitele contaminante au fost înlăturate prin liză hipotonică. Neutrofilele izolate au fost resuspendate în soluţie tampon salină Hank (HBSS) conţinând albumină serică bovină (BSA) 0.2%. Neutrofilele au fost numărate utilizând un hemocitometru Reichert-Jung (Hausser Scientific, Horsham, PA). Viabilitatea celulelor a fost controlată prin metoda excluderii cu albastru Trypan şi a fost găsită, în mod constant, mai mare de 96%.

Măsurarea concentraţiei Ca^{2+} intracelular: neutrofilele izolate au fost incubate timp de 45 minute (la temperatura camerei), cu 1μM Fura-2 AM. După perioada de incubare, celulele au fost spălate de trei ori apoi resuspendate în HBSS (conţinând 0.5 EDTA şi BSA 0.2%), în concentraţie de 3 x 10^6 celule/ml. Probe de 0.5 ml au fost plasate într-o cuvetă de cuarţ menţinută la temperatura de 37°C. Concentraţiile intracelulare de calciu au fost analizate, utilizând un spectrofluorometru AB2 (Spectronic Instruments, Rochester, NY), pe durata stimulării cu agonişti la lungimea de undă a excitaţiei de 340 nm, iar emisia a fost monitorizatră la 510 nm. Concentraţiile calciului citoplasmatic au fost calculate după metoda radiometrică descrisă de Tsien (20).

REZULTATE

Cu excepţia receptorilor P2Y$_{12}$ şi P2Y$_{13}$, subtipurile de receptori P2Y stimulează fosfolipaza C şi cresc nivelele calciului intracelular. Bazându-ne pe diferenţele profilurilor şi ordinelor de mărime ale potenţei agoniştilor putem caracteriza, în mare, subtipul de receptor funcţional dintr-o celulă. Am utilizat creşterea calciului intracelular indusă de nucleotide în neutrofilele umane pentru a identifica receptorii P2Y funcţionali. Adăugarea nucleotidelor la neutrofilele umane încărcate cu Fura-2 AM, conduce la creşteri ale concentraţiei Ca^{2+} intracelular.

Dintre nucleotidele testate numai UTP şi ATP cresc nivele calciului intracelular (fig. 1A) în timp ce ADP şi UDP preincubate cu hexokinază au fost inactive (fig. 1B). Mai mult, 2MeSATP şi 2MeSADP (fig. 1C), au eşuat în a determina vreun răspuns în mobilizarea calciului. Valorile EC$_{50}$ pentru UTP şi ATP au fost de 1.2$\pm$0.6 μM şi respectiv 1.95$\pm$0.5 μM (fig. 1). Astfel, ordinul de mărime al potenţei pentru nucleotide a fost UTP = ATP.

Deoarece profilul agoniştilor sugera că receptorul P2Y$_2$ poate fi implicat în mobilizarea calciului intracelular (16), am investigat în continuare rolul acestor receptori în neutrofile. Studii anterioare au arătat prezenţa mARN pentru receptorii P2Y$_2$, P2Y$_4$ şi P2Y$_6$ în neutrofilele umane (21). Lipsa răspunsului la UDP indică faptul că receptorul P2Y$_6$ nu este funcţional în neutrofilele umane (fig. 2).

În plus, studii anterioare au arătat că receptorii P2Y$_2$ activează o proteină G sensibilă la *toxina pertusis* (pentru a determina în continuare activarea activării PLC) (16,32). Luând în considerare aceste date,

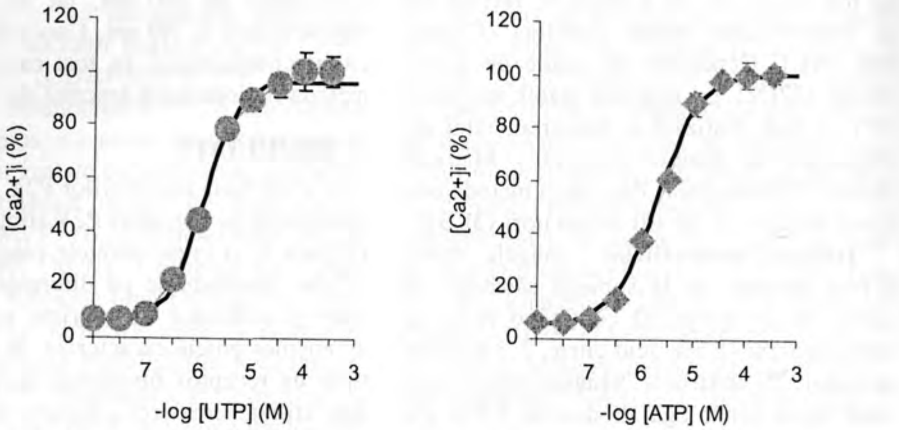


Fig. 1. Creşterea Ca^{2+} intracelular indusă de nucleotide în neutrofilele umane. Curbele doză-răspuns au fost construite pentru ATP şi UTP. Rezultatele sunt medii ± SEM a cel puţin trei experimente independente

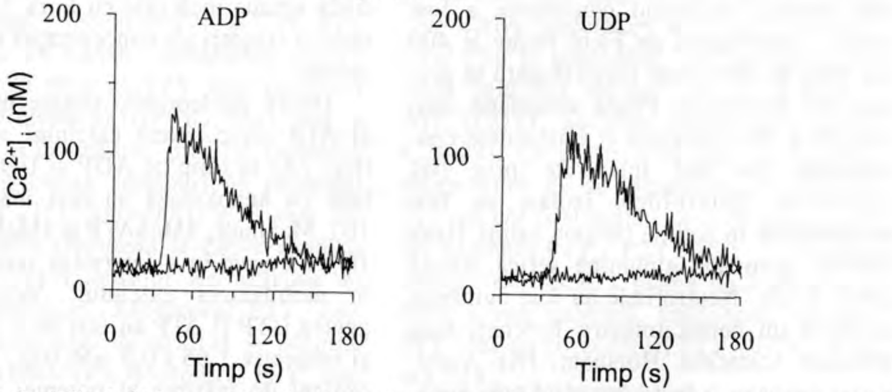


Fig. 2. Înregistrările Ca^{2+} intracelular după stimularea neutrofilelor cu ADP sau UDP. Înregistrările au fost obţinute prin stimularea neutrofilelor cu nucleotide difosfat incubate cu hexokinaza şi glucoză (negru) sau numai cu glucoză (gri)

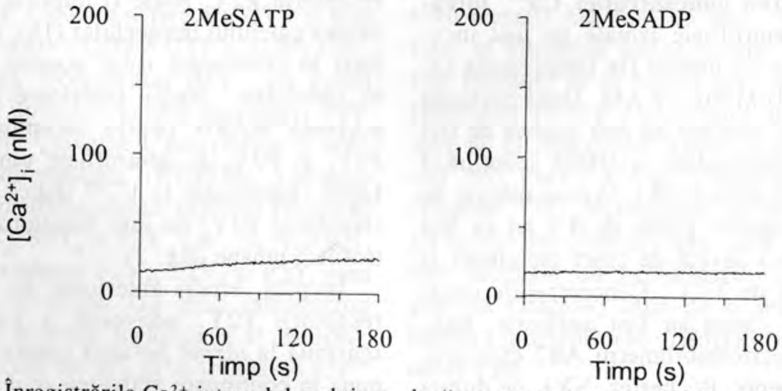


Fig. 3. Înregistrările Ca^{2+} intracelular obţinute după tratamentul cu 2MeSATP sau 2MeSADP. Înregistrările sunt reprezentative pentru cel puţin trei experimente independente

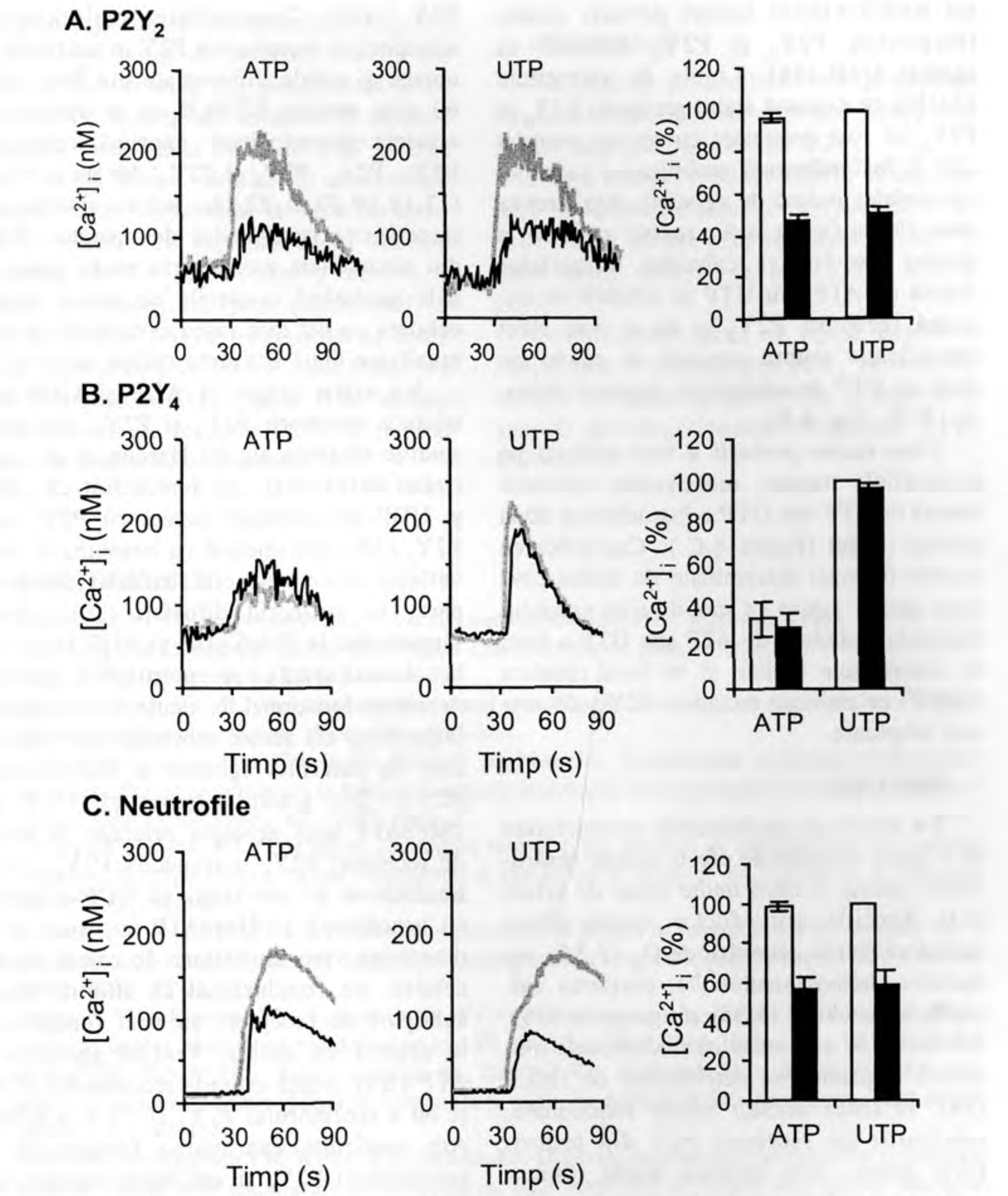


Fig. 4. Efectul *toxinei pertusis* asupra creşterii Ca^{2+} intracelular indusă de nucleotide. Celulele de astrocitom umane 1321N1 exprimând stabil receptori P2Y2 (A) sau P2Y4 (B) sau neutrofilele umane izolate (C). Înregistrările calciului intracelular au fost obţinute după stimularea cu ATP sau UTP. Celulele au fost stimulate cu agonişti după tratamentul cu 0.2 μg/ml *toxină pertusis* (negru) ori solvent (gri). Graficele cu bare reprezintă media ± SEM a creşterii calciului intracelular măsurate în cel puţin trei experimente independente ; în dreapta, barele pline reprezintă celulele tratate cu *toxina pertusis* iar barele goale reprezintă controlul. Înregistrările sunt reprezentative pentru cel puţin trei experimente independente

am studiat efectul *toxinei pertusis* asupra receptorilor $P2Y_2$ şi $P2Y_4$ utilizând ca agonist UTP (16). Liniile de astrocitom 1321N1 ce exprimă stabil receptori $P2Y_2$ şi $P2Y_4$ au fost pretratate cu *toxina pertusis* apoi a fost măsurată mobilizarea calciului intracelular indusă de agonişti. Aşa cum se observă în figura 4.A, *toxina pertusis* a inhibat mobilizarea calciului intracelular indusă de ATP sau UTP în celulele ce exprimă receptori $P2Y_2$ şi nu a avut efect semnificativ asupra creşterii de calciu indusă de UTP în celulele ce exprimă receptori $P2Y_4$ (fig. 4.B).

Când *toxina pertusis* a fost utilizată pe neutrofilele umane, mobilizarea calciului indusă de ATP sau UTP a fost inhibată după acelaşi model (figura 4.C.). Cuantificarea acestei inhibiţii determinate de *toxina pertusis* relevă faptul că mobilizarea calciului intracelular indusă de ATP sau UTP a fost, în neutrofilele umane şi în linia celulara 1321N1 ce exprimă receptori $P2Y_2$, de aceeaşi amploare.

DISCUŢII

S-a arătat că nucleotidele extracelulare au o mare varietate de efecte asupra neutrofilelor umane şi altor multe tipuri de celule (33). Specific neutrofilelor, aceste efecte includ creşterea generării de O_2^- (8,34), inducerea chemotaxisului (7), creşterea calciului intracelular (4,35) şi agregarea (36). S-a arătat de asemenea că nucleotidele amplifică degranularea determinată de fMLP (36). În ciuda acestor efecte funcţionale, subtipurile de receptori P2Y din neutrofilele umane, care mediază aceste răspunsuri, nu au fost pe deplin caracterizate. Anterior, unii cercetători au identificat receptorul P2u ca fiind receptorul ce determină creşterea calciului intracelular ca răspuns la ATP şi UTP (6,8,28,29). Studii ulterioare în domeniul receptorilor P2 au identificat alţi receptori P2Y ce pot fi stimulaţi de ATP şi/sau UTP (de exemplu $P2Y_4$, $P2Y_6$, $P2Y_{11}$) (16). Caracterizarea moleculară a subtipurilor receptorilor P2Y în neutrofilele umane şi celule diferenţiate din linia HL-60 prin analiză RT-PCR au evidenţiat că celulele granulocitare exprimă receptori $P2Y_2$, $P2Y_4$, $P2Y_6$ şi $P2Y_{11}$ dar nu şi $P2Y_1$ (17,18,19,20,21,22,23). Noi am abordat caracterizarea subtipurilor de receptori P2Y din neutrofilele umane prin studii funcţionale analizând creşterile de calciu intracelulare ca cel mai rapid eveniment de semnalizare după activarea receptorului P2Y.

S-a arătat iniţial că ADP şi UDP pot stimula receptorii $P2Y_2$ şi $P2Y_4$. Oricum, studiile elegante ale lui Harden et al., utilizând hexokinaza, au demonstrat că ADP şi UDP nu activează receptorii $P2Y_2$ sau $P2Y_4$ (30). Tratamentul cu hexokinază converteşte orice nucleotid trifosfat din preparat în nucleotid difosfaţi (30). Lipsa răspunsului la 2MeSADP şi ADP tratat cu hexokinază arată că receptorul $P2Y_1$ nu este exprimat funcţional în neutrofilele umane (atâta timp cât aceste substanţe sunt cunoscute ca puternici agonişti ai receptorului $P2Y_1$). S-a arătat anterior că UDP şi 2MeSATP sunt agoniştii selectivi la nivel de receptori $P2Y_6$ şi respectiv $P2Y_{11}$ (15). Bazându-ne pe observaţia că UDP-ul tratat cu hexokinază şi 2MeSATP au eşuat în a determina vreo mobilizare de calciu intracelular, am concluzionat că ultimile două subtipuri de receptori nu sunt funcţionali în neutrofilele umane. Profilul agoniştilor ATP=UTP indică expresia receptorului $P2Y_2$ şi nu a receptorului $P2Y_4$ (UTP> >ATP). Am confirmat exprimarea funcţională a receptorului $P2Y_2$ şi am exclus receptorul $P2Y_4$ şi prin utilizarea *toxinei pertusis*. Aşa cum se arată în figura 2, *toxina pertusis* inhibă răspunsurile subtipului $P2Y_2$ dar nu şi a subtipului $P2Y_4$. Similar cu observaţiile altor cercetători (37), şi noi am găsit că *toxina pertusis* nu inhibă complet răspunsurile mediate de receptorul $P2Y_2$. Motivul pentru inhibiţia incompletă poate fi explicat prin capacitatea receptorului $P2Y_2$ de a se cupla pe lângă de proteina toxin-sensibilă Gi, cu proteina G_{16} (insensibilă la toxină) (38). Gradul de inhibare al creşterii calciului intracelular indus de ATP şi UTP prin toxină a fost similar în neutrofilele umane cu cel manifestat în linia de astrocitom 1321N1 ce exprimă stabil subtipul de receptor $P2Y_2$. În condiţiile blocării cu toxină a semnalizării prin intermediul receptorului $P2Y_2$, UTP nu reuşeşte să determine o creştere a calciului intracelular mai accentuată decât ATP, cum ar fi de aşteptat dacă subtipul de receptor $P2Y_4$ ar fi funcţional în neutrofilele umane.

CONCLUZII

Bazându-ne pe aceste observaţii credem că neutrofilele umane exprimă funcţional numai subtipul de receptor $P2Y_2$.

Aceşti receptori sunt capabili să declanşeze evenimente-semnal intracelulare în neutrofilele umane prin activarea „duală" a unor tipuri diferite de proteine G (Gi şi G_{16}).

Confirmarea finală a lipsei expresiei funcţionale a receptorului $P2Y_4$ va veni din studiile efectuate pe neutrofile izolate de la şoareci deficienţi pentru receptorul $P2Y_2$ (39,40).

BIBLIOGRAFIE

1. Borregaard N. The human neutrophil. Function and dysfunction. *Eur J Haematol* 1988 ; 41 : 401-413.
2. Ingerman CM, Smith JB, Silver MJ. Direct measurement of platelet secretion in whole blood. *Thromb Res* 1979 ; 16 : 335-344.
3. Pearson JD, Gordon JL. Vascular endothelial and smooth muscle cells in culture selectively release adenine nucleotides. *Nature* 1979 ; 281 : 384-386.
4. Cowen DS, Lazarus HM, Shurin SB, Stoll SE, Dubyak GR. Extracellular adenosine triphosphate activates calcium mobilization in human phagocytic leukocytes and neutrophil/monocyte progenitor cells. *J Clin Invest* 1989 ; 83 : 1651-1660.
5. Altieri DC, Wiltse WL, Edgington TS. Signal transduction initiated by extracellular nucleotides regulates the high affinity ligand recognition of the adhesive receptor CD11b/CD18. *J Immunol* 1990 ; 145 : 662-670.
6. Cockcroft S, Stutchfield J. ATP stimulates secretion in human neutrophils and HL60 cells via a pertussis toxin-sensitive guanine nucleotide-binding protein coupled to phospholipase C. *FEBS Lett* 1989 ; 245 : 25-29.
7. Verghese MW, Kneisler TB, Boucheron JA. P2U agonists induce chemotaxis and actin polymerization in human neutrophils and differentiated HL60 cells. *J Biol Chem* 1996 ; 271 : 15597-15601.
8. Kuhns DB, Wright DG, Nath J, Kaplan SS, Basford RE. ATP induces transient elevations of şCa2+ţi in human neutrophils and primes these cells for enhanced O2- generation. *Lab Invest* 1988 ; 58 : 448-453.
9. Ward PA, Cunningham TW, Walker BA, Johnson KJ. Differing calcium requirements for regulatory effects of ATP, ATP gamma S and adenosine on O2.- responses of human neutrophils. *Biochem Biophys Res Commun* 1988 ; 154 : 746-751.
10. Balazovich KJ, Boxer LA. Extracellular adenosine nucleotides stimulate protein kinase C activity and human neutrophil activation. *J Immunol* 1990 ; 144 : 631-637.
11. Flezar M, Olivenstein R, Cantin A, Heisler S. Extracellular ATP stimulates elastase secretion from human neutrophils and increases lung resistance and secretion from normal rat airways after intratracheal instillation. *Can J Physiol Pharmacol* 1992 ; 70 : 1065-1068.
12. Okajima F, Tokumitsu Y, Kondo Y, Ui M. P2-purinergic receptors are coupled to two signal transduction systems leading to inhibition of cAMP generation and to production of inositol trisphosphate in rat hepatocytes. *J Biol Chem* 1987 ; 262 : 13483-13490.

13. Xie MS, Dubyak GR. Guanine-nucleotide- and adenine-nucleotide-dependent regulation of phospholipase D in electropermeabilized HL-60 granulocytes. *Biochem J* 1991 ; 278 (Pt 1) : 81-89.
14. Verghese MW, Charles L, Jakoi L, Dillon SB, Snyderman R. Role of a guanine nucleotide regulatory protein in the activation of phospholipase C by different chemoattractants. *J Immunol* 1987 ; 138 : 4374-4380.
15. Ralevic V, Burnstock G. Receptors for purines and pyrimidines. *Pharmacol Rev* 1998 ; 50 : 413-492.
16. Nicholas RA, Lazarowski ER, Watt WC, Li Q, Boyer J, Harden TK. Pharmacological and second messenger signalling selectivities of cloned P2Y receptors. *J Auton Pharmacol* 1996 ; 16 : 319-323.
17. Clifford EE, Martin KA, Dalal P, Thomas R, Dubyak GR. Stage-specific expression of P2Y receptors, ecto-apyrase, and ecto-5'-nucleotidase in myeloid leukocytes. *Am J Physiol* 1997 ; 273 : C973-987.
18. Communi D, Govaerts C, Parmentier M, Boeynaems JM. Cloning of a human purinergic P2Y receptor coupled to phospholipase C and adenylyl cyclase. *J Biol Chem* 1997 ; 272 : 31969-31973.
19. Cowen DS, Berger M, Nuttle L, Dubyak GR. Chronic treatment with P2-purinergic receptor agonists induces phenotypic modulation of the HL-60 and U937 human myelogenous leukemia cell lines. *J Leukoc Biol* 1991 ; 50 : 109-122.
20. Grynkiewicz G, Poenie M, Tsien RY. A new generation of Ca2+ indicators with greatly improved fluorescence properties. *J Biol Chem* 1985 ; 260 : 3440-3450.
21. Jin J, Dasari VR, Sistare FD, Kunapuli SP. Distribution of P2Y receptor subtypes on haematopoietic cells. *Br J Pharmacol* 1998 ; 123 : 789-794.
22. Martin KA, Kertesy SB, Dubyak GR. Down-regulation of P2U-purinergic nucleotide receptor messenger RNA expression during in vitro differentiation of human myeloid leukocytes by phorbol esters or inflammatory activators. *Mol Pharmacol* 1997 ; 51 : 97-108.
23. van der Weyden L, Conigrave AD, Morris MB. Signal transduction and white cell maturation via extracellular ATP and the P2Y11 receptor. *Immunol Cell Biol* 2000 ; 78 : 369-374.
24. Dubyak GR, Cowen DS. Activation of inositol phospholipid-specific phospholipase C by P2-purinergic receptors in human phagocytic leukocytes. Role of pertussis toxin-sensitive G proteins. *Ann N Y Acad Sci* 1990 ; 603 : 227-244 ; discussion 244-225.
25. Cobb MH, Goldsmith EJ. How MAP kinases are regulated. *J Biol Chem* 1995 ; 270 : 14843-14846.
26. Downey GP, Butler JR, Tapper H, Fialkow L, Saltiel AR, Rubin BB, Grinstein S. Importance of MEK in neutrophil microbicidal responsiveness. *J Immunol* 1998 ; 160 : 434-443.
27. Mocsai A, Jakus Z, Vantus T, Berton G, Lowell CA, Ligeti E. Kinase pathways in chemoattractant-induced degranulation of neutrophils : the role of p38 mitogen-activated protein kinase activated by Src family kinases. *J Immunol* 2000 ; 164 : 4321-4331.
28. Cockcroft S, Stutchfield J. The receptors for ATP and fMetLeuPhe are independently coupled to phospholipases C and A2 via G-protein(s). Relationship between phospholipase C and A2 activation and exocytosis in HL60 cells and human neutrophils. *Biochem J* 1989 ; 263 : 715-723.
29. Walker BA, Hagenlocker BE, Douglas VK, Tarapchak SJ, Ward PA. Nucleotide responses of human neutrophils. *Lab Invest* 1991 ; 64 : 105-112.
30. Nicholas RA, Watt WC, Lazarowski ER, Li Q, Harden K. Uridine nucleotide selectivity of three phospholipase C-activating P2 receptors : identification of a UDP-selective, a UTP-selective, and an ATP- and UTP-specific receptor. *Mol Pharmacol* 1996 ; 50 : 224-229.
31. Lazarowski ER, Watt WC, Stutts MJ, Boucher RC, Harden TK. Pharmacological selectivity of the cloned human P2U-purinoceptor : potent activation by diadenosine tetraphosphate. *Br J Pharmacol* 1995 ; 116 : 1619-1627.
32. Parr CE, Sullivan DM, Paradiso AM et al. Cloning and expression of a human P2U nucleotide receptor, a target for cystic fibrosis pharmacotherapy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994 ; 91 : 13067.
33. Gordon JL. Extracellular ATP : effects, sources and fate. *Biochem J* 1986 ; 233 : 309-319.
34. Seifert R, Burde R, Schultz G. Activation of NADPH oxidase by purine and pyrimidine nucleotides involves G proteins and is potentiated by chemotactic peptides. *Biochem J* 1989 ; 259 : 813-819.
35. Axtell RA, Sandborg RR, Smolen JE, Ward PA, Boxer LA. Exposure of human neutrophils to exogenous nucleotides causes elevation in intracellular calcium, transmembrane calcium fluxes, and an alteration of a cytosolic factor resulting in enhanced superoxide production in response to FMLP and arachidonic acid. *Blood* 1990 ; 75 : 1324-1332.
36. Seifert R, Wenzel K, Eckstein F, Schultz G. Purine and pyrimidine nucleotides potentiate activation of NADPH oxidase and degranulation by chemotactic peptides and induce aggregation of human neutrophils via G proteins. *Eur J Biochem* 1989 ; 181 : 277-285.
37. Erb L, Lustig KD, Sullivan DM, Turner JT, Weisman GA. Functional expression and photoaffinity labeling of a cloned P2U purinergic receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993 ; 90 : 10449-10453.
38. Baltensperger K, Porzig H. The P2U purinoceptor obligatorily engages the heterotrimeric G protein G16 to mobilize intracellular Ca2+ in human erythroleukemia cells. *J Biol Chem* 1997 ; 272 : 10151-10159.
39. Dubyak GR. Knock-out mice reveal tissue-specific roles of P2Y receptor subtypes in different epithelia. *Mol Pharmacol* 2003 ; 63 : 773-776.
40. Homolya L, Watt WC, Lazarowski ER, Koller BH, Boucher RC. Nucleotide-regulated calcium signaling in lung fibroblasts and epithelial cells from normal and P2Y(2) receptor (-/-) mice. *J Biol Chem* 1999 ; 274 : 26454-26460.

NOUTĂŢI

MELANOAME DETECTATE CU AJUTORUL FOTOGRAFIEI CUTANATE TOTALE

Detecţia precoce a melanoamelor permite excizia unor melanoame de dimensiuni mici, associate cu un prognostic mai bun. Fotografia cutanată totală asigură o comparaţie în timp a leziunilor, ceea ce permite medicilor şi pacienţilor să recunoască orice modificări ale leziunilor. A fost studiată utilitatea fotografiei cutanate totale în detectarea melanoamelor, identificând motivele pentru biopsia leziunilor suspecte şi stabilind cine a detectat noile melanoame : medicul la controale periodice sau pacientul la autoexaminare. Au fost examinate 576 de fişe ale pacienţilor din baza de date a studiului. 12 pacienţi au fost diagnosticaţi cu melanom prin fotografie cutanată totală. Au fost revăzute fotografiile iniţiale şi prebiopsie, foile de observaţie şi rezultatul examenului anatomopatologic pentru fiecare biopsie cutanată pentru 115 pacienţi. Diagnosticul histologic, motivele biopsiei, precum şi dacă leziunea a fost detectată de pacient sau medic au fost notate pentru fiecare leziune excizată. De asemenea s-a menţionat localizarea leziunilor, motivele de îngrijorare a pacientului şi dăcă aceste leziuni au fost biopsiate. Un total de 93 de leziuni au fost biopsiate la aceşti pacienţi. 27 (35%) din 77 de leziuni melanocitice au fost diagnosticate ca fiind melanoame. Cel mai gros melanom găsit a măsurat 1x1 mm, indicând un prognostic favorabil la pacienţii studiaţi. 74% din melanoame au fost biopsiate din cauza modificării leziunilor iniţiale şi 19% au fost biopsiaţi pentru că au prezentat noi leziuni. Modificările consemnate au fost subtile, iar leziunile care s-au dovedit a fi melanoame, nu au întrunit criteriile clinice clasice de diagnostic. 8 (30%) din melanoame au fost identificate de către pacienţi, la autoexaminare. 26% din leziunile care i-au îngrijorat pe pacienţi nu au fost biopsiate după evaluarea de către medic. S-a constatat că urmărirea asistată fotografic a ajutat la detectarea modificărilor subtile ale melanoamelor, care nu întruneau criteriile clinice clasice ale melanoamelor. În plus urmărirea asistată fotografic a ajutat la depistarea carcinoamelor cutanate altele decât melanoamele. Autoexaminarea cutanată de către pacienţi s-a dovedit utilă în diagnosticarea melanoamelor, dacă a fost completată de control medical periodic. Urmărirea fotografică a fost de asemenea valoroasă în evitarea biopsiilor inutile, ale leziunilor suspecte dar stabile. De aceea fotografia cutanată totală poate fi o metodă utilă de creştere a senzitivităţii şi specificităţii pentru detectarea melanoamelor (Feit NE, Dusza SW, Marghoob AA. Melanoms detecting with total skin photography. *Br J Dermatol* 2004 ; 150 (4) : 706-714).

Gabriela Petrescu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 1

BIOINGINERIE **ARTICOLE ORIGINALE**

EFECTUL IONILOR DE CALCIU ŞI MAGNEZIU DIN PRODUSUL FARMACEUTIC BEROCCA ASUPRA EXCITABILITĂŢII NEURO-MOTORII

Ana Stratone[1], Carmen Stratone[2], Roxana Chiruţă[3], D. Zaharia[4], Lidia Căruntu[5], Mariana Diaconu[5], Oana Ştefancu[5], Fl. Topoliceanu[4]
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Explorări Funcţionale
Facultatea de Bioinginerie Medicală
2 Disciplina de Obstetrică şi Ginecologie
3. Disciplina de Fiziologie
4. Disciplina de Explorări Funcţionale
Ambulatorul Spitalului „Sf. Spiridon" Iaşi
5 Serviciul Explorări Funcţionale

IONIC CALCIUM AND MAGNESIUM FROM PHARMACEUTICAL PRODUCT BEROCCA EFFECTS ON NEUROMUSCULAR EXCITABILITY(Abstract): The important physiological rolle of calcium and magnesium ions is all over recognised, about a lot of ensimatic reactions. Magnesium defficit produce neuromuscular hiperreactivity, psyhic reactions, functional hipoparathyroidism, increas of K^+ channels membranes permeability, while hipermagnesiemia decrease Ach release from neuromuscular sinapsa, with postsinaptical excitability decreasing. Using BEROCCA (Hoffman la Roche) 1 cp/day, 30 days at the teenagers with behaviour troubles and at a goup of pregnant womens (trimester I-III) with parestesis, irritability, sleepless-ness, we observed an improve of clinical signs, increasing plasmatic Ca^{2+} and Mg^{2+}. EEG and EMG prove the benefic effects of pharmaceutical product BEROCCA. **Key words**: BEROCCA, EEG, EMG, Ca^{2+}, Mg^{2+}

Rolul ionilor de Mg^{2+}, implicaţi în peste 300 de reacţii enzimatice, este bine cunoscut (1,2), ca şi manifestările clinice ale hipomagneziemiei sau a hipermagnezemiei (3,4).

Deficitul de Mg^{2+} şi de Ca^{2+} creşte reactivitatea neuromusculară (2,5), creşte permeabilitatea membranelor celulare pentru K^+ (4), produce manifestări psihiatrice (6,7) etc., în timp ce hipermagnezemia inhibă eliberarea Ach în sinapsa (8) neuromusculară, reduce excitabilitatea postsinaptică (3), inhibă contracţiile uterului (9).

MATERIAL ŞI METODĂ

Ne-am propus să urmărim rolul produsului farmaceutic BEROCCA (Hoffman laRoche) asupra modificărilor de excitabilitate neuromotorie la un lot de adolescenţi şi la un lot de gravide în trimestrul I, II, III.

BEROCCA conţine vitamine hidrosolubile din complexul B şi vitamina C în doză mare (1000 mg), ca şi 100 mg Ca^{2+} şi 100 mg Mg^{2+} pentru un comprimat efervescent.

Lotul de adolescenţi (15-17 ani) este format din 13 fete (I) şi 12 băieţi (II). Lotul gravidelor - câte 5 paciente trimestrul I, II, III, cu vârsta între 20-35 de ani.

S-a urmărit:

Tabloul clinic, s-a efectuat explorare

paraclinică de laborator (calcemie, magneziemie) şi funcţională (EMG, EEG)

Clinic - lotul I-fete a prezentat agitaţie psihomotorie, cefalee, vertij, crampe musculare, parestezii, anxietate, randament şcolar redus. Lotul II-băieţi a prezentat cefalee, irascibilitate, astenie, apatie, randament şcolar redus.

Lotul gravidelor a reclamat parestezii în membre şi extremitatea cefalică, crampe musculare, irascibilitate, mai evidente în trimestrul III de sarcină.

Explorarea paraclinică de laborator a evidenţiat la lotul I calcemia între 10,32-6,35 mg% şi magneziemia între 2,03-0,83 mg%, încât am divizat lotul I în subgrupele A (valori normale Ca^{2+}-Mg^{2+}) şi B (hipocalcemie, hipmagneziemie).

La lotul II calcemia are valori între 9,25-6,23 mg% şi magneziemia 1,96-1,02 mg%, lotul fiind divizat în subgrupele C (calcemia şi magnezemia normale) şi D (hipocalcemie, hipomagnezemie).

Gravidele au prezentat o hipocalcemie (7,25-6,32 mg%) şi hipomagneziemie 1,75-2,15 mg%, mai evidente în trimestrul III de sarcină.

Explorarea paraclinică funcţională a relevat la lotul IA un traseu EMG cu rare descărcări după 3 minute hiperpnee ca şi la lotul IIC (fig. 1) iar la lotul IB şi IID-traseu EMG spontan cu polivârfuri ample, dublete, triplete accentuate de hiperpnee (3 minute) (fig. 2).

Gravidele din trimestrul III au prezentat traseu EMG amplu, cu descărcări spontane după 3 minute de hiperpnee (fig. 3).

Traseele EEG la lotul IA şi IIC şi gravide au fost uşor hipervoltate şi disritmice cu ritm predominent α (9-13c/s-75-100μm) (fig. 4).

La lotul IB şi IID EEG a avut aspect de iritaţie difuză cerebrală (vârfuri ample hipersincrone mai evidente pe vertex)(fig. 5)

După administrarea a 1 cp/zi timp de 30

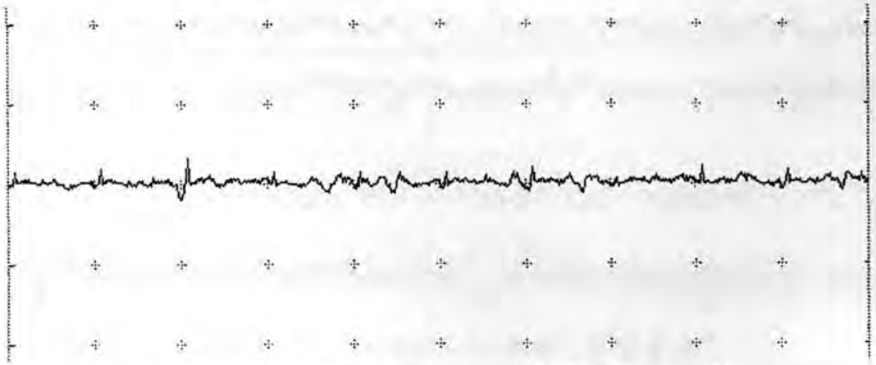


Fig. 1. EMG - înainte de tratament cu BEROCCA (IA, IIC)

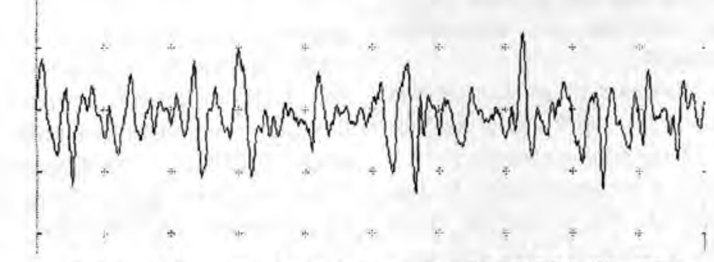


Fig. 2. EMG - înainte de tratament cu BEROCCA (IB, IID)

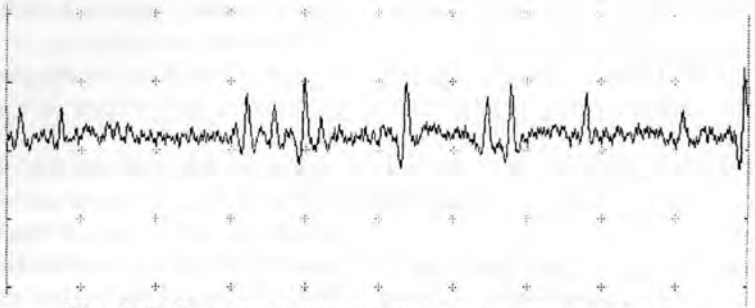


Fig. 3. EMG - lot gravide de trim.III înainte de BEROCCA

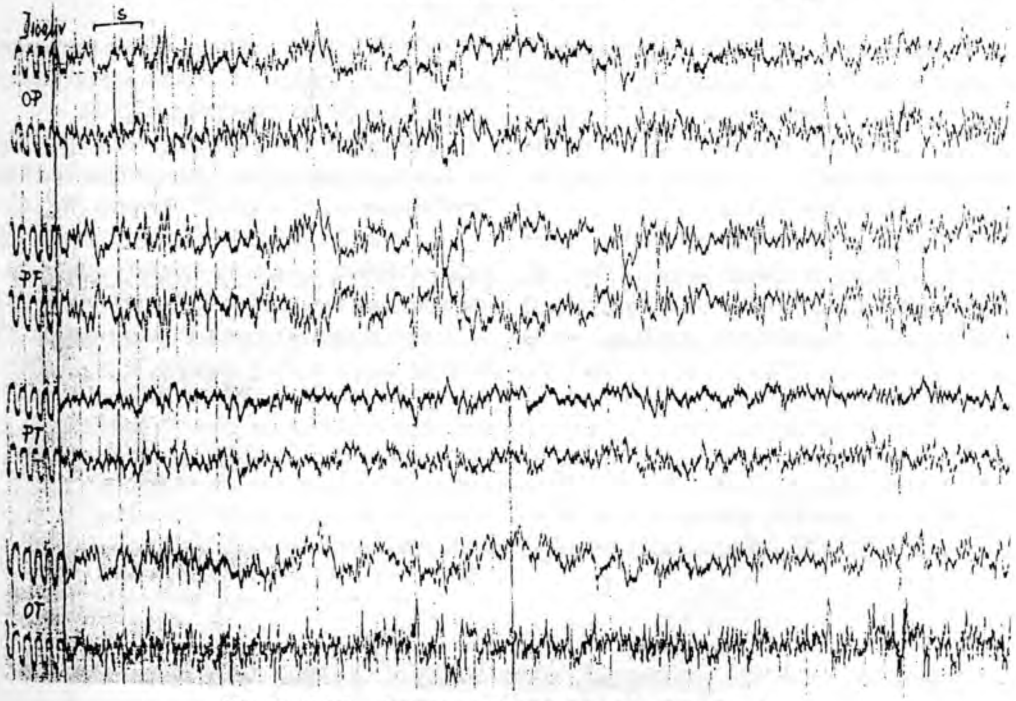


Fig. 4. EEG - înainte de BEROCCA (IA, IIC) Gravide

de zile BEROCCA (Hoffman laRoche), tabloul clinic s-a îmbunătăţit la toate loturile, mai evident la fete (au dispărut paresteziile, astenia, cefaleea, s-a îmbunătăţit performanţa şcolară).

Dozările de laborator au arătat creşterea calcemiei (9,52-11,28 mg%) şi a magnezemiei (2,10-2,52 mg%).

Traseele EMG s-au îmbunătăţit la toţi subiecţii, la lotul IA, IIC şi gravide, după hiperpnee 3 minute aspectul EMG este normal (fig. 6).

La lotul IB, IID se menţin rare descărcări spontane după 3 minute hiperpnee (fig. 7).

Activitatea bioelectrică cerebrală s-a organizat, traseele EEG devenind normovoltate cu ritm α predominent la lotul IA, IIC. Lotul de gravide a beneficiat, de asemenea, de adminstrarea produsului farmaceutic BEROCCA, cu dispariţia aspectului disritmic şi uşor iritativ difuz EEG, asociată cu reducerea excitabilităţii neuro-motorii (fig. 8).

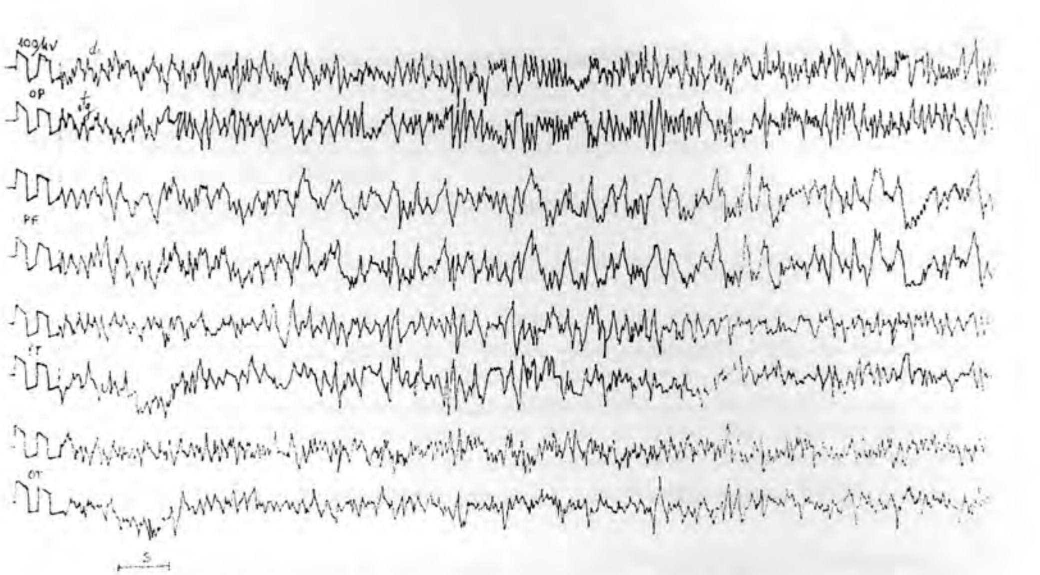


Fig. 5. EEG - înainte de BEROCCA (IB, IID) hipocalcemie, hipomagneziemie

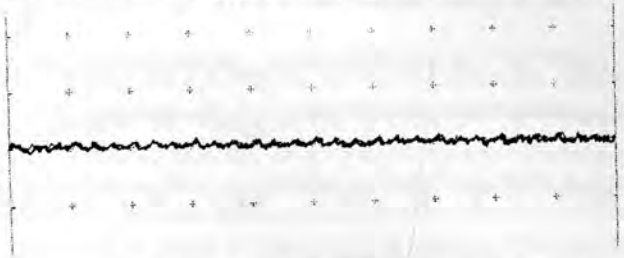


Fig. 6. EMG - după BEROCCA (IA, IIC) Gravide

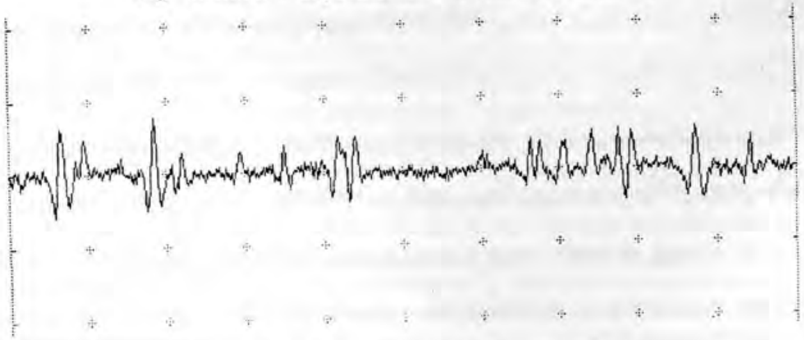


Fig. 7. EMG -după BEROCCA (IB, IID)

Lotul IB, IID a prezentat rare salve hipersincrone în bandă θ după activarea prin hiperpnee (3 minute) sau stimulare luminoasă intermitentă (SLI)(fig. 9)

CONCLUZII

Ionii de calciu şi magneziu din produsul farmaceutic BEROCCA (Hoffmann la Roche), în combinaţie cu complexul de vitamine

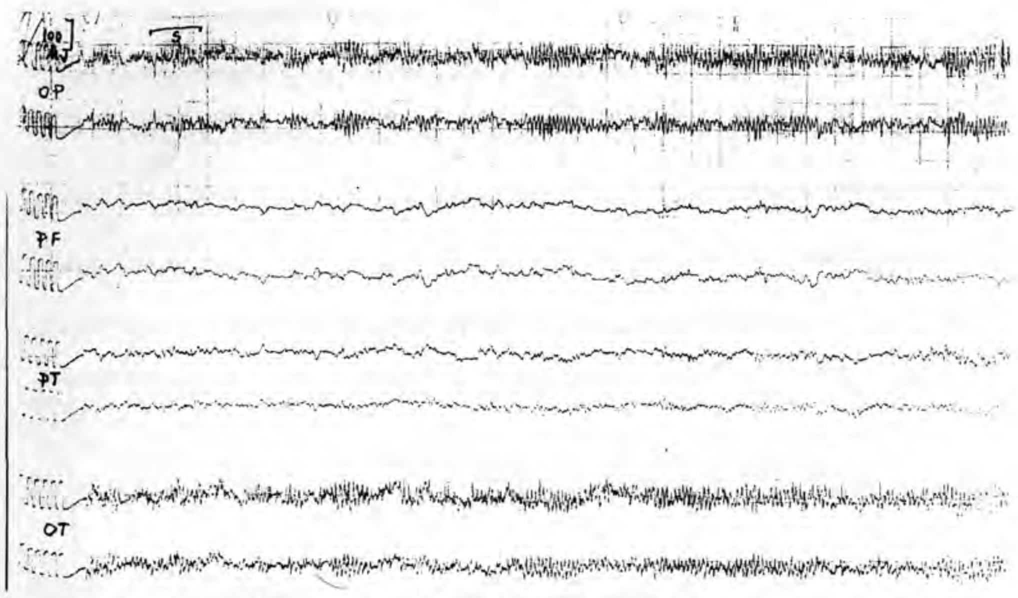


Fig. 8. EEG - după BEROCCA (IB, IIC) Gravide

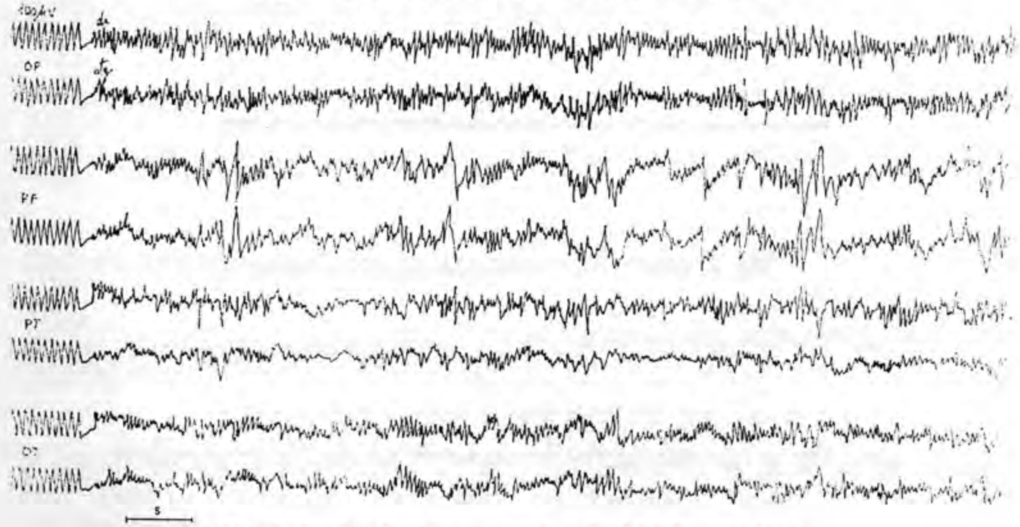


Fig. 9. EEG - după tratamentul cu BEROCCA (IB, IID)

conţinut, reduc excitabilitatea neuro-motorie şi cresc performanţa fizică.

BEROCCA-prin conţinutul său, asigură liniştea psihomotorie de care adolescentul are mare nevoie.

BEROCCA este un bun remediu în tulburările de comportament la copil, creşte puterea de memorizare, îmbunătăţind rezultatele şcolare.

Ionii de magneziu din produsul farmaceutic BEROCCA, reduc contractilitatea uterului gravid, paresteziile, asigurând liniştea psihomotorie a gestantei.

Doza zilnică de BEROCCA poate creşte la 2 comprimate pe zi, timp de 1-2 luni la copiii cu tulburări psihomotorii.

BIBLIOGRAFIE

1. Calvani M. Magnesium and hypomagnesemia in childhood. *Recenti Preg Med* 1989 ; 80 (6) : 338-339.
2. Brilla LR, Fredrickson JH, Lombardy VP. Effect of Hypomagnesiemia and exercise on slowly exchanging pools of metabolism. *BMJ* 1989 ; 38 (8) : 749-801.
3. Whang R, Ryder KW. Frequency of hypomagnesemia and hypermagnesemia. Requested us routine. *JAMA* 1990 ; 263 (22) : 3063-3064.
4. Rude RK. Physiology of magnesium and hypomagnesiemia in childhood. *Recenti Preg Med* 1989 ; 80 (6) : 365-367.
5. Olinger ML. Disorders of calcium and magnesium metabolism. *Emerg Med Clin N Am* 1998 ; 7 (4) : 795-822.
6. Popoviciu I, Bagathai I, Hobai S, Buksa C, Tudosie M. Computerized electroencephalography mapping in hipomagnesian spasmophilic syndrome. *Neurol Psychiatry* 1989 ; 27 (2) : 91-97.
7. Kirov GK, Birch NJ, Steadman P et al. Plasma magnesium levels in a population of psychiatric patients : correlation with symptoms. *Neuropsychobiol* 1994 ; 30 (2-3) : 73-78.
8. Diener HC, Kauhe H, Limmroth V. Antimigraine drugs. *J Neurol* 1999 ; 246 (7) ; 515-519.
9. Lechner W, Mayer P, Marth C. Inhibition of spontaneous uterine cpntractions by magnesium. *Gynacol Rundsch* 1990 ; 30 (2) : 69-73.

NOUTĂŢI

UTILIZAREA BIOMATERIALELOR ÎN TRATAMENTUL DEFECTELOR INTRAOSOASE PARODONTALE PROFUNDE

Acest studiu a evaluat rezultatul clinic înregistrat în cazul chirurgiei reconstructive a defectelor profunde intraosoase, utilizând un biomaterial sintetic de HA-colagen tip I-condroitin sulfat (Biostite®) în comparaţie cu utilizarea unei xenogrefe de hidroxiapatită (HA) bovină (Bio-Oss®). Au fost selectaţi 24 pacienţi cu stare generală de sănătate bună, cu vârste cuprinse între 30 - 64 ani, care prezentau forme medii sau avansate de parodontită, cu un defect intraosos profund interproximal (componenta intraosoasă ? 4 mm), evaluat clinic şi radiografic. Parametrii înregistraţi au fost profunzimea pungii parodontale (PPD), nivelul clinic de ataşament (CAL) şi profunzimea defectului evaluată radiografic (DEPTH), imediat înainte de intervenţia chirurgicală şi la 12 luni de la aceasta. Au fost tratate 13 defecte cu Biostite® şi 11 defecte cu Bio-Oss®. În primul lot, PPD evaluat la 7,8 ± 1,3 mm prechirurgical, a scăzut smenificativ la 3,6 ± 1,6 mm la 12 luni postchirurgical, în timp ce pentru al doilea lot, PPD a scăzut semnificativ de la 7,5 ± 2,0 mm prechirurgical la 3,1 ± 1,0 postchirurgical. După un an, câştigul CAL şi câştigul DEPTH au fost de 2,9 ± 1,9 şi respectiv 2,5 ± 1,4 mm la primul grup şi de 4,0 ± 2,4 mm, respectiv 3,1 ± 1,8 mm pentru al doilea lot. Nu au existat diferenţe semnificative statistic pentru reducerea PPD, câştigul CAL şi câştigul DEPTH între cele doua grupuri. Rezultatele studiului indică faptul că biomaterialele de grefă Biostite® şi Bio-Oss® au determinat ameliorări semnificative clinic şi statistic în termeni de câştig CAL, reducere PPD şi câştig radiografic al DEPTH, atunci când au fost folosite pentru tratamentul defectelor intra-osoase (Scabbia A, Trombelli L. A comparative study on the use of a HA/collagen/chondroitin sulphate biomaterial (Biostite®) and a bovine-derived HA xenograft (Bio-Oss®) în the treatment of deep intra-osseous defects. *J Clin Periodontol* 2004 ; 31 : 348 - 355).

Silvia Mârţu

TEZE DE DOCTORAT

EFICIENŢA DIALIZEI PERITONEALE ÎN CORECTAREA DIFERITELOR MANIFESTĂRI ALE INSUFICIENŢEI RENALE CRONICE

Conducător ştiinţific : Prof. Dr. Victor Tacu
Doctorand : Laura Florea

Teza de doctorat are 291 pagini şi este structurată în 13 capitole. Iconografia cuprinde 72 tabele şi 112 figuri. Sunt utilizate 374 referinţe bibliografice. Scopul lucrării este aprecierea eficienţei dializei peritoneale ca terapie de supleere renală, prin evaluarea capacităţii de corectare a manifestărilor IRC (HTA, anemia, nutriţia) şi prin analiza indicatorilor de eficienţă ai dializei, a complicaţiilor, a supravieţuirii tehnicii şi pacientului.

Lotul analizat cuprinde 143 pacienţi cu IRC terminală dializaţi peritoneal în perioada 1995-2002. Datele anamnestice, clinice şi paraclinice înregistrate au fost supuse analizei statistice. Rezultatele obţinute arată eficienţa dializei peritoneale, mai bună în primii doi ani.

Prevalenţa HTA la iniţierea dializei este mare. Numărul de antihipertensive utilizate, care scade semnificativ în primii doi ani, în condiţiile menţinerii constante a TA medii, ca şi evoluţia similară a indecşilor de tensiune ce capturează efectul antihipertensivelor (TAS index şi MTA index), demonstrează efectul benefic al dializei peritoneale în controlul HTA. Ulterior acest control „se pierde lent", după şase ani pacienţii revenind la un status tensional similar cu cel de la iniţiere, ceea ce poate fi considerat un efect bun al metodei pe termen mediu. Pacienţii anemici au şi valori tensionale mari, de unde rezultă că ameliorarea anemiei este benefică în controlul TA. Pacienţii cu durata dializei peste 4 ani au TA şi anemia bine controlate, sugerând asocierea lor cu calitatea de „supravieţuitor de lungă durată".

Anemia se ameliorează în primii doi ani şi în absenţa tratamentului cu eritropoietină, demonstrând efectul benefic al dializei peritoneale în corecţia anemiei. În primii ani de dializă pacienţii cu nutriţie deficitară şi diureză mai mică sunt mai anemici, sugerând importanţa îmbunătăţirii nutriţiei şi menţinerea funcţiei reziduale renale, în corecţia anemiei. Starea de nutriţie (albuminemia, greutatea, scorul nutriţional) se îmbunătăţeşte în cursul dializei. La iniţierea dializei pacienţii cu diureză mai mare au albuminemia mai mare, arătând că menţinerea funcţiei reziduale renale contribuie şi la un bun status nutriţional.

Analiza indicatorilor de eficienţă a dializei a arătat scăderea lor în cursul dializei, existenţa unor discrepanţe între ei şi absenţa corelaţiilor cu manifestările IRC sau cu supravieţuirea pacientului.

Rata complicaţiilor este mică. Peritonitele, „călcâiul lui Ahile" în dializa peritoneală, au rata de apariţie „acceptabilă", impunându-se trainingul periodic al pacienţilor pentru profilaxia apariţiei lor.

Principala cauză de deces este cardiovasculară, sugerând importanţa controlului factorilor de risc şi a manifestărilor bolii cardiovasculare.

Autoarea propune reconsiderarea „markerilor" pentru dializa adecvată : controlul TA şi hiperhidratării, corecţia anemiei, menţinerea funcţiei reziduale renale, ultrafiltrarea eficientă, nutriţia bună, rata mică a complicaţiilor, supravieţuirea bună a tehnicii şi a pacientului.

INSTRUCŢIUNI PENTRU AUTORI

Manuscrisele vor fi trimise atât imprimate (vezi în continuare) cât şi ca attachement Word pe adresa : *rev_med_chir@yahoo.com*
Comunicarea autorilor cu redactorii se va efectua, de preferat, prin poştă electronică. Toate manuscrisele vor fi supuse evaluării - *peer-review*. Autorii vor răspunde în termen de două săptămâni la obiecţiile specialiştilor evaluatori. Absenţa răspunsului sau un răspuns nesatisfăcător atrage, de la sine, respingerea de la publicare a manuscrisului. Rapiditatea publicării articolelor depinde de calitatea ştiinţifică a acestora.

Revista publică lucrări originale (de cercetare clinică şi experimentală), referate generale (actualităţi), cazuri clinice, editoriale, note clinice şi experimentale, recenzii, informări asupra unor reuniuni ştiinţifice etc. în domeniul medicinii şi în domeniile conexe.

Materialele nu vor depăşi : lucrări originale (6 pagini) ; referate generale (8 pagini) ; cazuri clinice (4 pagini) ; editoriale, note (3 pagini) ; recenzii etc. (o pagină).

Nu sunt acceptate materiale publicate sau în curs de publicare în alte reviste, cu excepţia lucrărilor publicate în rezumat. Lucrările originale trebuie să includă, acolo unde este cazul, o prelucrare statistică adecvată. Manuscrisele, în dublu exemplar, tipărite pe foi A4, pe o singură faţă cu lăţimea paginii de 13,5 cm, vor fi depuse la Redacţia Revistei Medico-Chirurgicale. Revista foloseşte ortografia cu *â* şi *sunt*. Textul va fi scris cu fonturi Times New Roman 12 pts. Numerotarea paginilor se face în partea din dreapta jos. Paginile vor fi capsate în partea din stânga sus.

Revista îşi rezervă dreptul unor modificări impuse de tehnoredactare şi aranjare în pagină.

Manuscrisele respinse, ca urmare a deficienţelor de conţinut, nu se returnează.

Pentru articolele originale conţinutul trebuie structurat astfel : INTRODUCERE, MATERIAL ŞI METODĂ, REZULTATE, DISCUŢII, CONCLUZII, BIBLIOGRAFIE.

Textul trebuie să fie clar şi concis. Abrevierile nu trebuie utilizate excesiv şi trebuie explicate la prima apariţie în text.

Titlul şi autorii

Titlul se va scrie cu litere de rând, bold şi centrat pe lăţimea paginii de scriere. El trebuie să fie cât mai scurt şi elocvent pentru conţinutul manuscrisului. Numele autorilor vor fi scrise cu litere de rând, bold, centrate ; prenumele, precedând numele, pentru autori prescurtat, pentru autoare întreg. Întrucât rezumatele în limba engleză au o circulaţie internaţională, redactarea lor trebuie să fie conform normelor internaţionale. Autorii sunt rugaţi să ia în consideraţie recomandările de mai jos :

Rezumatul

Rezumatul va fi precedat de titlul articolului, tradus în limba engleză, scris cu majuscule urmat de cuvântul (Abstract), conform următorului model :

NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS IN COLAGEN DISEASES (Abstract) : Colagen disease are ... (urmează textul scris în continuare, fără aliniate).

Va conţine	Recomandări speciale
* Obiectivele clare ale studiului	* Extrageţi elementele principale din fiecare etapă a studiului pentru a fi expuse cât mai concentrat
* Descrierea metodelor şi loturilor utilizate (concis şi clar)	În rezumat NU vor fi incluse : * tabele, figuri sau note bibliografice * informaţii care nu sunt prezentate în studiu * mai mult de 150 de cuvinte
* Rezultatele obţinute (cele mai importante, exprimate, dacă este posibil, numeric şi evaluate statistic)	
* Concluziile cele mai importante şi semnificaţia lor ştiinţifică	

La sfârşitul rezumatului în limba engleză se vor menţiona obligatoriu, cu majuscule, cuvintele-cheie (3 până la 5), de preferinţă cele menţionate în INDEX MEDICUS şi MEDLINE.

Subtitlurile din cuprinsul articolului trebuie scrise cu capitale, caractere 12 pts, bold, necentrate.

Figurile, numerotate cu cifre arabe, (ex. fig. 2) vor avea o lăţime de 6,5 cm (pentru a se încadra pe o coloană) sau de 13,5 cm (pentru a se încadra pe ambele coloane) şi vor fi menţionate în text în paranteză cu caractere drepte (fig. 1). Figurile trebuie să îndeplinească următoarele condiţii :

· fotografii cu contrast bun, alb-negru, conform dimensiunilor deja precizate ;

· fotografii scanate la o rezoluţie de 300 dpi şi prelucrate ulterior pe calculator, fişier original (*.TIFF, *.JPG) ;

· imagini (desene, grafice) realizate pe calculator, menţionate în text, fişier original (*.XLS, *.CDR).

Titlul şi legenda figurilor vor fi scrise conform modelului :

Fig. 2. Rezultatele clonării moleculare

Tabelele, numerotate cu cifre romane, menţionate în text în paranteze (tab. III), vor fi inserate în text şi vor avea o lăţime de 6,5 cm sau de 13,5 cm, fără să depăşească lăţimea unei pagini.

Titlul tabelului va fi tipărit deasupra tabelului conform modelului ;

TABELUL III

Date analitice comparative

Tabelele şi figurile trebuie inserate echilibrat în text. Fiecare figură sau tabel trebuie să fie însoţite de titlu şi legendă.

Bibliografia

Rugăm autorii să respecte cu rigoare instrucţiunile de mai jos. Cu regret, constatăm că, într-un număr semnificativ de articole, bibliografia nu este menţionată conform regulilor elaborate de International Committee of Medical Journal Editors. Respectarea acestor reguli este obligatorie deoarece articolele publicate în Revista Medico-Chirurgicală sunt introduse, împreună cu referinţele bibliografice în sistemele de indexare internaţională. Pe de altă parte, redactorii revistei nu pot corecta referinţe scrise greşit, pentru care este necesar accesul la sursele primare (reviste, cărţi).

Referinţele bibliografice trebuie numerotate cu cifre arabe *în ordinea apariţiei în text (deci, nu în ordine alfabetică).* Bibliografia va fi plasată la sfârşitul articolului şi va cuprinde numai referinţele citate în text (prin menţionarea în paranteză a numărului referinţei).

Abrevierea titlurilor revistelor se va face conform celei utilizate în INDEX MEDICUS.

Dacă un articol are maximum 6 autori vor fi transcrise toate numele. În cazul în care sunt 7 sau mai mulţi autori, se vor menţiona doar numele primilor 3 autori la care se adaugă abrevierea et al.

Sunt acceptate următoarele forme de scriere a bibliografiei :

Articole din reviste :

Amura SG. Neurotransmitter transportor : recent progress. *Ann Rev Neurosci* 1993 ; 16 : 73-93.

Tonis PJ, von Sandick JW, Nieweg OE et al. The hidden sentinel node in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 2002 ; 29 : 305-311.

Cărţi :

Titlul unei cărţi :

Ashcroft FM. *Ion channels and disease*. San Diego, London : Academic Press, 2000.

Capitol dintr-o carte :

Pandiom MR, Fischer DA. Immunoradiometric assays. In : Scabes CG editor. *Handbook of Endocrine Research Techniques*. New York, London : Academic Press, 1993, 26-52.

Nu se acceptă bibliografie la autor.

Articolele vor fi trimise şi în format electronic pe dischetă sau CD-Rom, menţionând procesorul de text folosit (de preferinţă Word 6.0), dar nu se va renunţa la trimiterea materialului listat.

Autorii sunt rugaţi să menţioneze adresa de contact (e-mail şi telefon).

Tiparul executat la Tipografia Editurii Gr. T. Popa, Iaşi, str. Universităţii nr. 16, cod. 700115,
Tel. 0232 267798 int. 231, Fax 0232 211820, e-mail: sorin-p@home.ro

SPITALUL ŞI BISERICA "SF. SPIRIDON"